

Louvain-la-Neuve
Lundi 26 novembre 2012

Elise VILLEMIN

*Dissertation présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en sciences*

**Dérivés Phosphoniques Polycycliques:
Synthèse et Etude
d'Interactions Supramoléculaires**



Université catholique de Louvain
Faculté des Sciences
Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN)
Molecules, Solids and Reactivity (MOST)
Promoteur : Professeur J. Marchand-Brynaert

Université catholique de Louvain

Faculté des Sciences
Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN)
Molecules, Solids and Reactivity (MOST)
Promoteur : Professeur J. Marchand-Brynaert



**Dérivés Phosphoniques Polycycliques:
Synthèse et Etude
d'Interactions Supramoléculaires**

*Dissertation présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en sciences*

Elise VILLEMIN

Louvain-la-Neuve
Lundi 26 novembre 2012

2

2

COMPOSITION DU JURY

Prof. Sophie DEMOUSTIER
Université catholique de Louvain, Présidente du jury

Prof. Benjamin ELIAS
Université catholique de Louvain, Secrétaire du jury

Prof. Jacqueline MARCHAND-BRYNAERT
Université catholique de Louvain, Promoteur

Prof. Michel DEVILLERS
Université catholique de Louvain

Prof Christian V. STEVENS
Universiteit Gent

Prof Jean-Philippe BOUILLON
Université de Rouen

COMPOSITION DU JURY

Prof. Sophie DEMOUSTIER
Université catholique de Louvain, Présidente du jury

Prof. Benjamin ELIAS
Université catholique de Louvain, Secrétaire du jury

Prof. Jacqueline MARCHAND-BRYNAERT
Université catholique de Louvain, Promoteur

Prof. Michel DEVILLERS
Université catholique de Louvain

Prof Christian V. STEVENS
Universiteit Gent

Prof Jean-Philippe BOUILLON
Université de Rouen

RESUME

Ce travail de thèse s'inscrit au sein du projet Action de Recherche Concertée (ARC n° 08/13-009) qui consiste en l'insertion d'espèces invitées (organiques ou inorganiques) dans une matrice polymère hôte déjà connue, possédant des propriétés particulières modulables avec le pH, ainsi que l'étude des interactions non covalentes entre les espèces invitées et la matrice hôte. Dans ce cadre, deux axes complémentaires ont été développés: la synthèse et la caractérisation de produits phosphonés d'une part et la préparation et l'étude de matériaux de type « hôte / invité » d'autre part.

Dans un premier temps, il a été nécessaire d'avoir accès à des molécules organiques de petite taille, hydrosolubles ou solubles dans des solvants polaires pour être compatibles avec la matrice polymère hôte lors de la préparation de matériaux de type « hôte / invité ». Dans ce but, nous avons mis au point la synthèse de nouveaux produits phosphonés par une méthodologie basée sur la réaction de Diels-Alder (DA) avec un diène phosphoné en position 1. Les limites de réactivité de ce diène dans la réaction de Diels-Alder ont été mises en évidence. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux cycloadduits obtenus par la réaction de DA entre le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle et une série de diénophiles de type maléimides *N*-fonctionnalisés permettant l'accès à des cycloadduits possédant une forme particulière de « demi-cage ». Ces molécules se sont révélées (grâce à une étude HRMS en mode ESI) être d'excellents ligands de cations di- et trivalents.

De nombreux essais de synthèse n'ont pas permis l'obtention du diène phosphoné en position 2, mais une méthodologie de synthèse basée sur la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons a été ensuite utilisée pour accéder aux diènes 1-phosphonés 3(4-di)-substitués par un (ou des) groupement(s) alkyle(s). Ces diènes ont été testés dans la réaction de Diels-Alder avec trois diénophiles représentatifs. Des structures bi- et tricycliques originales ont été obtenues. De plus des

De nombreux essais de synthèse n'ont pas permis l'obtention du diène phosphoné en position 2, mais une méthodologie de synthèse basée sur la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons a été ensuite utilisée pour accéder aux diènes 1-phosphonés 3(4-di)-substitués par un (ou des) groupement(s) alkyle(s). Ces diènes ont été testés dans la réaction de Diels-Alder avec trois diénophiles représentatifs. Des structures bi- et tricycliques originales ont été obtenues. De plus des

Dans un premier temps, il a été nécessaire d'avoir accès à des molécules organiques de petite taille, hydrosolubles ou solubles dans des solvants polaires pour être compatibles avec la matrice polymère hôte lors de la préparation de matériaux de type « hôte / invité ». Dans ce but, nous avons mis au point la synthèse de nouveaux produits phosphonés par une méthodologie basée sur la réaction de Diels-Alder (DA) avec un diène phosphoné en position 1. Les limites de réactivité de ce diène dans la réaction de Diels-Alder ont été mises en évidence. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux cycloadduits obtenus par la réaction de DA entre le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle et une série de diénophiles de type maléimides *N*-fonctionnalisés permettant l'accès à des cycloadduits possédant une forme particulière de « demi-cage ». Ces molécules se sont révélées (grâce à une étude HRMS en mode ESI) être d'excellents ligands de cations di- et trivalents.

Ce travail de thèse s'inscrit au sein du projet Action de Recherche Concertée (ARC n° 08/13-009) qui consiste en l'insertion d'espèces invitées (organiques ou inorganiques) dans une matrice polymère hôte déjà connue, possédant des propriétés particulières modulables avec le pH, ainsi que l'étude des interactions non covalentes entre les espèces invitées et la matrice hôte. Dans ce cadre, deux axes complémentaires ont été développés: la synthèse et la caractérisation de produits phosphonés d'une part et la préparation et l'étude de matériaux de type « hôte / invité » d'autre part.

RESUME

Mots clés: phosphonate, réaction de Diels-Alder, structure « demi-cage », réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, complexes d'euporium (III), HRMS-ESI, photoluminescence.

Dans une seconde partie, quelques produits phosphonés synthétisés ont été sélectionnés comme espèces invitées au sein de la matrice polymère hôte. Une étude approfondie a été réalisée pour des complexes d'Eu(III) comportant des ligands possédant une fonction ester phosphonique, leur insertion dans la matrice polymère hôte donnant accès à des matériaux hybrides. Les interactions non covalentes entre l'espèce invitée et la matrice hôte ont été mises en évidence à l'aide de diverses méthodes analytiques telles que la diffraction des rayons X, la spectroscopie infrarouge, la RMN du ^{31}P ou encore la photoluminescence. De plus, l'insertion d'une molécule phosphonée substituée par un groupement fluorophore (pyrène) s'est révélée être particulièrement intéressante: cette molécule pourrait servir de sonde ciblant les zones hydrophiles ou les cations métalliques par sa fonction d'ancrage ($\text{PO}(\text{OEt})_2$) et permettant de déterminer la polarité de l'environnement du motif pyrène à proximité du point d'ancrage par l'analyse des spectres d'émission.

séquences réactionnelles: réaction de Diels-Alder / fonctionnalisation 1 / fonctionnalisation 2 ont permis d'accéder à des molécules phosphonées linéaires ou cycliques multifonctionnalisées. Une attention particulière a été donnée à la déprotection du motif phosphonate de dialkyle en acide phosphonique; en effet les molécules comportant un groupement acide phosphonique sont utilisées dans divers domaines d'application tels que la chimie médicinale, l'agrochimie ou encore la chimie des matériaux et des polymères.

séquences réactionnelles: réaction de Diels-Alder / fonctionnalisation 1 / fonctionnalisation 2 ont permis d'accéder à des molécules phosphonées linéaires ou cycliques multifonctionnalisées. Une attention particulière a été donnée à la déprotection du motif phosphonate de dialkyle en acide phosphonique; en effet les molécules comportant un groupement acide phosphonique sont utilisées dans divers domaines d'application tels que la chimie médicinale, l'agrochimie ou encore la chimie des matériaux et des polymères.

Dans une seconde partie, quelques produits phosphonés synthétisés ont été sélectionnés comme espèces invitées au sein de la matrice polymère hôte. Une étude approfondie a été réalisée pour des complexes d'Eu(III) comportant des ligands possédant une fonction ester phosphonique, leur insertion dans la matrice polymère hôte donnant accès à des matériaux hybrides. Les interactions non covalentes entre l'espèce invitée et la matrice hôte ont été mises en évidence à l'aide de diverses méthodes analytiques telles que la diffraction des rayons X, la spectroscopie infrarouge, la RMN du ^{31}P ou encore la photoluminescence. De plus, l'insertion d'une molécule phosphonée substituée par un groupement fluorophore (pyrène) s'est révélée être particulièrement intéressante: cette molécule pourrait servir de sonde ciblant les zones hydrophiles ou les cations métalliques par sa fonction d'ancrage ($\text{PO}(\text{OEt})_2$) et permettant de déterminer la polarité de l'environnement du motif pyrène à proximité du point d'ancrage par l'analyse des spectres d'émission.

Mots clés: phosphonate, réaction de Diels-Alder, structure « demi-cage », réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons, complexes d'euporium (III), HRMS-ESI, photoluminescence.

ABSTRACT

This PhD work makes part of the « Action de Recherche Concertée » program (ARC number 08/13-009) which consists of organic or inorganic guest molecules insertion in a known polymer matrix endowed with pH-responsible properties, and the study of the non covalent interactions occurring between the guest molecules and the polymer matrix. Two complementary axes have been developed in order to answer to these problematics: the synthesis and characterization of phosphonated products on the one hand, and the preparation and the study of “guest / host” materials on the other hand.

In a first time, it was necessary to have access to small water-soluble molecules (or molecules soluble in polar solvents) for compatibility with the host matrix in order to prepare “host / guest” materials. New phosphonated products were obtained by a methodology based on the Diels-Alder (DA) reaction using diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene. The limits of reactivity of this diene in the Diels-Alder reaction have been highlighted. We were particularly interested in cycloadducts obtained by DA reaction between diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and *N*-fonctionnalized maleimides as dienophiles, giving access to cycloadducts featuring a « half-cage » particular shape. These molecules revealed to behave as excellent ligands of di- and trivalent cations (thank to a HRMS-ESI study).

Many synthetic assays did not allow the preparation of 2-phosphonated diene, but a methodology based on the Horner-Wadsworth-Emmons reaction gave access to 1-phosphonated 3(4-di)-alkylsubstituted dienes, which were tested in Diels-Alder reaction with 3 representative dienophiles. Original bi- and tricyclic molecules were prepared using this method. Reactions sequences, such as Diels-Alder cycloaddition / first functionalization / second functionalization, gave access to linear or cyclic phosphonated multifunctionalized molecules. A particular attention was paid to the dialkylphosphonate deprotection to phosphonic acid function. Indeed, molecules with dialkyl phosphonate or phosphonic acid groups are used in multiple

Many synthetic assays did not allow the preparation of 2-phosphonated diene, but a methodology based on the Horner-Wadsworth-Emmons reaction gave access to 1-phosphonated 3(4-di)-alkylsubstituted dienes, which were tested in Diels-Alder reaction with 3 representative dienophiles. Original bi- and tricyclic molecules were prepared using this method. Reactions sequences, such as Diels-Alder cycloaddition / first functionalization / second functionalization, gave access to linear or cyclic phosphonated multifunctionalized molecules. A particular attention was paid to the dialkylphosphonate deprotection to phosphonic acid function. Indeed, molecules with dialkyl phosphonate or phosphonic acid groups are used in multiple

In a first time, it was necessary to have access to small water-soluble molecules (or molecules soluble in polar solvents) for compatibility with the host matrix in order to prepare “host / guest” materials. New phosphonated products were obtained by a methodology based on the Diels-Alder (DA) reaction using diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene. The limits of reactivity of this diene in the Diels-Alder reaction have been highlighted. We were particularly interested in cycloadducts obtained by DA reaction between diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and *N*-fonctionnalized maleimides as dienophiles, giving access to cycloadducts featuring a « half-cage » particular shape. These molecules revealed to behave as excellent ligands of di- and trivalent cations (thank to a HRMS-ESI study).

This PhD work makes part of the « Action de Recherche Concertée » program (ARC number 08/13-009) which consists of organic or inorganic guest molecules insertion in a known polymer matrix endowed with pH-responsible properties, and the study of the non covalent interactions occurring between the guest molecules and the polymer matrix. Two complementary axes have been developed in order to answer to these problematics: the synthesis and characterization of phosphonated products on the one hand, and the preparation and the study of “guest / host” materials on the other hand.

ABSTRACT

application domains, such as medicinal chemistry, agrochemistry, materials and polymers chemistry.

In a second part, phosphonated synthetic products were selected as guest molecules of the host polymer matrix. A detailed study was realised about Eu(III) coordination complexes with ligands featuring a phosphonic ester function, their insertions into the host polymer matrix giving access to hybrids materials. The non covalent interactions between guest molecules and the host polymer matrix were evidenced using various analytical methods, such as X ray diffraction, infrared spectroscopy, ^{31}P NMR and photoluminescence. Furthermore, the insertion of a phosphonated molecule bearing a pyrene fluorophore group revealed particularly interesting: this molecule could be a probe equipped with an anchorage function (PO(OEt)₂) targeting the hydrophilic zones or metallic cations, and a pyrene motif able to give information about the pyrene environment polarity, near the anchorage group, thanks to the analysis of emission spectra.

Key words: phosphonate, Diels-Alder reaction, « half-cage » structure, Horner-Wadsworth-Emmons reaction, europium (III), coordination complexes, HRMS-ESI, photoluminescence.

application domains, such as medicinal chemistry, agrochemistry, materials and polymers chemistry.

In a second part, phosphonated synthetic products were selected as guest molecules of the host polymer matrix. A detailed study was realised about Eu(III) coordination complexes with ligands featuring a phosphonic ester function, their insertions into the host polymer matrix giving access to hybrids materials. The non covalent interactions between guest molecules and the host polymer matrix were evidenced using various analytical methods, such as X ray diffraction, infrared spectroscopy, ^{31}P NMR and photoluminescence. Furthermore, the insertion of a phosphonated molecule bearing a pyrene fluorophore group revealed particularly interesting: this molecule could be a probe equipped with an anchorage function (PO(OEt)₂) targeting the hydrophilic zones or metallic cations, and a pyrene motif able to give information about the pyrene environment polarity, near the anchorage group, thanks to the analysis of emission spectra.

Key words: phosphonate, Diels-Alder reaction, « half-cage » structure, Horner-Wadsworth-Emmons reaction, europium (III), coordination complexes, HRMS-ESI, photoluminescence.

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

A	Ampère
Å	Angström
A	Constante de couplage scalaire (théorie LIS)
Ac	ACétate
Acac	ACétylACétonate
ACN	ACétoNitrile
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AEP	Acide 2-aminoEthylPhosphonique (ou ciliatine)
AL	Acide de Lewis
An	Anti
anh.	anhydre
APCI	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>
APTS	Acide <i>Para</i> -Toluène Sulfonique
Ar	Argon
ARC	Action de Recherche Concertée
ARN	Acide RiboNucléique
atm	atmosphère
Aq	aqueux
ATG	Analyse ThermoGravimétrique
a.u.	<i>Arbitrary Units</i>
B	Magnéton de Bohr (théorie LIS)
Bn	Benzyl
BMA	ButylMéthacrylate
Boc	<i>N-tert-ButOxyCarbonyl</i>
br (en FT-IR ou RMN)	broad
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
°C	Degré Celsius
càd	c'est-à-dire
Cal	calories
calcd.	Calculé
CAS	<i>Central Authentication Service</i>
catal. ou cat.	Catalyseur
CD	Cyclodextrine
CI	<i>Chemical Ionization</i>
cm ⁻¹	Centimètre ⁻¹
CMAT	Chimie des MATériaux inorganiques et organiques
CMP(O)	CarbamoylMéthyl Phosphoryl
CNS	<i>Central Nervous System</i>
	<i>CarbamoylMéthyl Phosphoryl</i>
	Chimie des MATériaux inorganiques et organiques
	Centimètre ⁻¹
	<i>Chemical Ionization</i>
	Cyclodextrine
	Catalyseur
	<i>Central Authentication Service</i>
	Calculé
	calories
	Calculé
	Acide 2-aminoEthylPhosphonique (ou ciliatine)
	Acide de Lewis
	Anti
	anhydre
	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>
	Acide <i>Para</i> -Toluène Sulfonique
	Argon
	Action de Recherche Concertée
	Acide RiboNucléique
	atmosphère
	aqueux
	Analyse ThermoGravimétrique
	<i>Arbitrary Units</i>
	Magnéton de Bohr (théorie LIS)
	Benzyl
	ButylMéthacrylate
	<i>N-tert-ButOxyCarbonyl</i>
	broad
	Butyl
	Benzoyl
	Degré Celsius
	c'est-à-dire
	calories
	Calculé
	<i>Central Authentication Service</i>
	Catalyseur
	Cyclodextrine
	<i>Chemical Ionization</i>
	Centimètre ⁻¹
	Chimie des MATériaux inorganiques et organiques
	CarbamoylMéthyl Phosphoryl
	<i>Central Nervous System</i>

ABREVIATIONS ET SYMBOLES

A	Ampère
Å	Angström
A	Constante de couplage scalaire (théorie LIS)
Ac	ACétate
Acac	ACétylACétonate
ACN	ACétoNitrile
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AEP	Acide 2-aminoEthylPhosphonique (ou ciliatine)
AL	Acide de Lewis
An	Anti
anh.	anhydre
APCI	<i>Atmospheric Pressure Chemical Ionization</i>
APTS	Acide <i>Para</i> -Toluène Sulfonique
Ar	Argon
ARC	Action de Recherche Concertée
ARN	Acide RiboNucléique
atm	atmosphère
Aq	aqueux
ATG	Analyse ThermoGravimétrique
a.u.	<i>Arbitrary Units</i>
B	Magnéton de Bohr (théorie LIS)
Bn	Benzyl
BMA	ButylMéthacrylate
Boc	<i>N-tert-ButOxyCarbonyl</i>
br (en FT-IR ou RMN)	broad
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
°C	Degré Celsius
càd	c'est-à-dire
Cal	calories
calcd.	Calculé
CAS	<i>Central Authentication Service</i>
catal. ou cat.	Catalyseur
CD	Cyclodextrine
CI	<i>Chemical Ionization</i>
cm ⁻¹	Centimètre ⁻¹
CMAT	Chimie des MATériaux inorganiques et organiques
CMP(O)	CarbamoylMéthyl Phosphoryl
CNS	<i>Central Nervous System</i>

Copolymère	Copo
<i>CORrelation Spectroscopy</i>	COSY
coups par seconde	cps
déplacement chimique (ppm) en RMN	δ
différence entre deux valeurs	Δ
(DMSO) deutéré	(DMSO)-d ₆
(x)-Dimension (x = 1, 2, 3)	1D, 2D, 3D
doublet	d (en RMN)
distance de Bragg (nm)	d (en diffraction RX)
1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undec-7-ène	DBU
DiCyclohexylCarbodiimide	DCC
1,2-DiChloroEthane	DCE
DiChloroMéthane	DCM
2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-benzoQuinone	DDQ
DiEthyl AzoDicarboxylate	DEAD
<i>N-N'</i> -DiIsopropylEthylAmine	DIEA
DiMéthylAzoDicarboxylate	DMAD
4-DiMéthylAminoPyridine	DMAP
<i>N,N</i> -DiMéthylFormamide	DMF
DiMéthyl Sulfoxyde	DMSO
Acide 1,4,7,10-tétraazacycloDOdécane-1,4,7,10-Tétraacétique	DOTA
(PhthalimIdométhyl) Phosphonate de Diéthyle	DPIP
DiPivaloylMéthane	Dpm
<i>Differential Scanning Calorimetry</i>	DSC
Energie	E
<i>Electron Donating Group</i>	EDG
<i>Electronic Impact</i>	EI
Entrée	En.
Equivalent	equiv / éq
<i>ElectroSpray Ionization</i>	ESI
Ethyl	Et
<i>Electron Withdrawing Group</i>	EWG
<i>Fast Atom Bombardment</i>	FAB
<i>Functional Group Interconversion</i>	FGI
(6,6,7,7,8,8,8-heptaFluoro-2,2-Diméthyl-3,5-Octanedionato)	Fod
Transformée de Fourier	FT
grams	g
valeur de Lande (théorie LIS)	g _L
Heure	h
Paramètre de Woodward	H

Copo	Copolymère
COSY	<i>CORrelation Spectroscopy</i>
cps	coups par seconde
δ	déplacement chimique (ppm) en RMN
Δ	différence entre deux valeurs
(DMSO)-d ₆	(DMSO) deutéré
1D, 2D, 3D	(x)-Dimension (x = 1, 2, 3)
d (en RMN)	doublet
d (en diffraction RX)	distance de Bragg (nm)
DBU	1,8-DiazaBicyclo[5.4.0]Undec-7-ène
DCC	DiCyclohexylCarbodiimide
DCE	1,2-DiChloroEthane
DCM	DiChloroMéthane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-benzoQuinone
DEAD	DiEthyl AzoDicarboxylate
DIEA	<i>N-N'</i> -DiIsopropylEthylAmine
DMAD	DiMéthylAzoDicarboxylate
DMAP	4-DiMéthylAminoPyridine
DMF	<i>N,N</i> -DiMéthylFormamide
DMSO	DiMéthyl Sulfoxyde
DOTA	Acide 1,4,7,10-tétraazacycloDOdécane-1,4,7,10-Tétraacétique
DPIP	(PhthalimIdométhyl) Phosphonate de Diéthyle
Dpm	DiPivaloylMéthane
DSC	<i>Differential Scanning Calorimetry</i>
E	Energie
EDG	<i>Electron Donating Group</i>
EI	<i>Electronic Impact</i>
En.	Entrée
equiv / éq	Equivalent
ESI	<i>ElectroSpray Ionization</i>
Et	Ethyl
EWG	<i>Electron Withdrawing Group</i>
FAB	<i>Fast Atom Bombardment</i>
FGI	<i>Functional Group Interconversion</i>
Fod	(6,6,7,7,8,8,8-heptaFluoro-2,2-Diméthyl-3,5-Octanedionato)
FT	Transformée de Fourier
g	grams
g _L	valeur de Lande (théorie LIS)
h	Heure
H	Paramètre de Woodward

h, k, l (en diffraction RX)	Paramètres de la maille	h, k, l (en diffraction RX)	Paramètres de la maille
(H)DA	<i>(Heterocyclic) Diels-Alder</i>	(H)DA	<i>(Heterocyclic) Diels-Alder</i>
HMDS	HexaMéthylDiSilazide	HMDS	HexaMéthylDiSilazide
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>	HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertz	Hz	Hertz
I	Intensité	I	Intensité
<i>i.e.</i>	<i>Id Est</i> (= càd)	<i>i.e.</i>	<i>Id Est</i> (= càd)
<i>i</i> -PrOH	<i>Iso</i> -propanol	<i>i</i> -PrOH	<i>Iso</i> -propanol
IR	<i>InfraRed spectroscopy</i>	IR	<i>InfraRed spectroscopy</i>
<i>J</i> (en RMN)	Constante de couplage (Hz)	<i>J</i> (en RMN)	Constante de couplage (Hz)
<i>J</i> (théorie LIS)	Moment angulaire	<i>J</i> (théorie LIS)	Moment angulaire
K	Constante(s)	K	Constante(s)
λ	Longueur d'onde (nm), en luminescence	λ	Longueur d'onde (nm), en luminescence
L	Litre	L	Litre
L (dans chapitre complexe)	Ligand	L (dans chapitre complexe)	Ligand
LDA	<i>Lithium DiisopropylAmide</i>	LDA	<i>Lithium DiisopropylAmide</i>
LIS (or L in equation)	<i>Lanthanide Induced Shift</i>	LIS (or L in equation)	<i>Lanthanide Induced Shift</i>
M	micro	M	micro
m	milli	m	milli
(dans les modes opératoires)		(dans les modes opératoires)	
m (en RMN)	multiplet	m (en RMN)	multiplet
m (en FT-IR)	médium	m (en FT-IR)	médium
M (pour des concentrations)	Molaire (mol.L ⁻¹)	M (pour des concentrations)	Molaire (mol.L ⁻¹)
M (en masse)	ion Moléculaire	M (en masse)	ion Moléculaire
Me	Méthyl	Me	Méthyl
MA	Acide Méthacrylique	MA	Acide Méthacrylique
min	Minute	min	Minute
MALDI	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation</i>	MALDI	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation</i>
NMDA	<i>N</i> -Méthyl-(D)-Aspartate	NMDA	<i>N</i> -Méthyl-(D)-Aspartate
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine <i>N</i> -Oxyde	NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine <i>N</i> -Oxyde
MOF	<i>Metal Organic Framework</i>	MOF	<i>Metal Organic Framework</i>
m.p.	<i>melting point</i>	m.p.	<i>melting point</i>
MP	MetalloProtéine	MP	MetalloProtéine
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>	MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MS	<i>Mass Spectrometry</i>	MS	<i>Mass Spectrometry</i>
MW	<i>MicroWave</i>	MW	<i>MicroWave</i>
M.W.	<i>Molecular Weight</i>	M.W.	<i>Molecular Weight</i>
m / z (en Masse)	Masse / charge	m / z (en Masse)	Masse / charge
v (en FT-IR)	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	v (en FT-IR)	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
v (théorie LIS)	Fréquence de Larmor	v (théorie LIS)	Fréquence de Larmor
n	nano	n	nano
n° or num.	Numéro	n° or num.	Numéro

h, k, l (en diffraction RX)	Paramètres de la maille
(H)DA	<i>(Heterocyclic) Diels-Alder</i>
HMDS	HexaMéthylDiSilazide
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	Hertz
I	Intensité
<i>i.e.</i>	<i>Id Est</i> (= càd)
<i>i</i> -PrOH	<i>Iso</i> -propanol
IR	<i>InfraRed spectroscopy</i>
<i>J</i> (en RMN)	Constante de couplage (Hz)
<i>J</i> (théorie LIS)	Moment angulaire
K	Constante(s)
λ	Longueur d'onde (nm), en luminescence
L	Litre
L (dans chapitre complexe)	Ligand
LDA	<i>Lithium DiisopropylAmide</i>
LIS (or L in equation)	<i>Lanthanide Induced Shift</i>
M	micro
m	milli
(dans les modes opératoires)	
m (en RMN)	multiplet
m (en FT-IR)	médium
M (pour des concentrations)	Molaire (mol.L ⁻¹)
M (en masse)	ion Moléculaire
Me	Méthyl
MA	Acide Méthacrylique
min	Minute
MALDI	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation</i>
NMDA	<i>N</i> -Méthyl-(D)-Aspartate
NMO	<i>N</i> -Méthylmorpholine <i>N</i> -Oxyde
MOF	<i>Metal Organic Framework</i>
m.p.	<i>melting point</i>
MP	MetalloProtéine
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
MS	<i>Mass Spectrometry</i>
MW	<i>MicroWave</i>
M.W.	<i>Molecular Weight</i>
m / z (en Masse)	Masse / charge
v (en FT-IR)	Nombre d'onde (cm ⁻¹)
v (théorie LIS)	Fréquence de Larmor
n	nano
n° or num.	Numéro

Normal (équivalent par litre)	N
Nicotinamide Adénine Dinucléotide	NAD
Nombre	Nbre
N-BromoSuccinimide	NBS
<i>n</i> -ButylLithium	<i>n</i> -BuLi
<i>N</i> -HydroxySuccinimide	NHS
<i>N</i> -MéthylMorpholine	NMM
<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	NMR
(2-OxoPropyl)Phosphonate de Diéthyle	OPP
Pression	P
Paramètre de Bruton	<i>P</i>
Pascal	Pa
PolyAllylamine Hydrochlorure	PAH
<i>PaRamagnetic Chemical Exchange Saturation</i>	PARACEST
Poly(Butylène Téréphtalate)	PBT
Poly(Carbonate)	PC
Poly(Ethylène)	PE
Poly(Ethylène Glycol)	PEG
Poly(Ethylène Oxyde)	PEO
en soi	<i>per se</i>
Poly(Ethylène Téréphtalate)	PET
Poly(HydroxyButyrate)	PHB
Poly(MéthAcrylate de Méthyle)	PMMA
partie par million	ppm
Poly(Propylène)	PP
Poly(Oxyde de Propylène)	PPO
Propyl	Pr
PolyStyrène	PS
Protéine Tyrosine Phosphatase	PTPIB
quadruplet	q (en RMN)
Ratio gyromagnétique (théorie LIS)	Γ
Distance entre l'atome étudié et le centre métallique (théorie LIS)	R
<i>Royal Chemical Society</i>	RCS
<i>Retention Factor</i>	<i>R_f</i>
Résonance Magnétique Nucléaire	RMN
<i>Registry Number</i>	RN
<i>Room Temperature</i>	RT
Rayons X	RX
Substrat	S
singulet	s (en RMN)

Normal (équivalent par litre)	N
Nicotinamide Adénine Dinucléotide	NAD
Nombre	Nbre
<i>N</i> -BromoSuccinimide	NBS
<i>n</i> -ButylLithium	<i>n</i> -BuLi
<i>N</i> -HydroxySuccinimide	NHS
<i>N</i> -MéthylMorpholine	NMM
<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>	NMR
(2-OxoPropyl)Phosphonate de Diéthyle	OPP
Pression	P
Paramètre de Bruton	<i>P</i>
Pascal	Pa
PolyAllylamine Hydrochlorure	PAH
<i>PaRamagnetic Chemical Exchange Saturation</i>	PARACEST
Poly(Butylène Téréphtalate)	PBT
Poly(Carbonate)	PC
Poly(Ethylène)	PE
Poly(Ethylène Glycol)	PEG
Poly(Ethylène Oxyde)	PEO
en soi	<i>per se</i>
Poly(Ethylène Téréphtalate)	PET
Poly(HydroxyButyrate)	PHB
Poly(MéthAcrylate de Méthyle)	PMMA
partie par million	ppm
Poly(Propylène)	PP
Poly(Oxyde de Propylène)	PPO
Propyl	Pr
PolyStyrène	PS
Protéine Tyrosine Phosphatase	PTPIB
quadruplet	q (en RMN)
Ratio gyromagnétique (théorie LIS)	Γ
Distance entre l'atome étudié et le centre métallique (théorie LIS)	R
<i>Royal Chemical Society</i>	RCS
<i>Retention Factor</i>	<i>R_f</i>
Résonance Magnétique Nucléaire	RMN
<i>Registry Number</i>	RN
<i>Room Temperature</i>	RT
Rayons X	RX
Substrat	S
singulet	s (en RMN)

s (en FT-IR)	<i>strong</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy</i>
SN	Substitution Nucléophile
SuS	Styrène Sulfoné
Sy	syn
Θ	Angle théta (en diffraction RX ou théorie LIS)
%T (en FT-IR)	Pourcentage de Transmittance
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
t (en RMN)	triplet
TA	Température Ambiante
TBAF	Fluorure de TétraButyl Ammonium
TBAI	Iodure de TétraButyl Ammonium
TBDMS	<i>Tert</i> -Butyl DiméthylSilyl
TEA	Triéthylamine
Tf	TriFlate
TFA	Acid TriFluoroacétique
TFAA	Anhydride TriFluoroAcétique
TGA	<i>ThermoGravimetric Analysis</i>
THF	Tétrahydrofurane
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -TétraMéthylEthylèneDiamine
TMS	TriMéthylSilyl
TOF	<i>Time Of Flight</i>
<i>Trans</i>	Transoïde
Troc	2,2,2-Trichloroéthylchloroformate
Ts	Tosylate
TS	<i>Transition State</i>
u.a.	Unités arbitraires
UCL	Université catholique de Louvain
UV	Ultraviolet
Vis.	Visible
VP	VinylPyridine
XR	<i>X-Ray</i>
w (en FT-IR)	<i>Weak</i>
W	Watt

s (en FT-IR)	<i>strong</i>
SEM	<i>Scanning Electron Microscopy</i>
SN	Substitution Nucléophile
SuS	Styrène Sulfoné
Sy	syn
Θ	Angle théta (en diffraction RX ou théorie LIS)
%T (en FT-IR)	Pourcentage de Transmittance
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
t (en RMN)	triplet
TA	Température Ambiante
TBAF	Fluorure de TétraButyl Ammonium
TBAI	Iodure de TétraButyl Ammonium
TBDMS	<i>Tert</i> -Butyl DiméthylSilyl
TEA	Triéthylamine
Tf	TriFlate
TFA	Acid TriFluoroacétique
TFAA	Anhydride TriFluoroAcétique
TGA	<i>ThermoGravimetric Analysis</i>
THF	Tétrahydrofurane
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -TétraMéthylEthylèneDiamine
TMS	TriMéthylSilyl
TOF	<i>Time Of Flight</i>
<i>Trans</i>	Transoïde
Troc	2,2,2-Trichloroéthylchloroformate
Ts	Tosylate
TS	<i>Transition State</i>
u.a.	Unités arbitraires
UCL	Université catholique de Louvain
UV	Ultraviolet
Vis.	Visible
VP	VinylPyridine
XR	<i>X-Ray</i>
w (en FT-IR)	<i>Weak</i>
W	Watt

Remarque: la plupart des abréviations sont traduites en français, certaines abréviations et acronymes n'ont pas été traduits et sont transcrits en anglais (notés en *italique*). De plus certains termes sont inscrits en latin (notés en *italique souligné*).

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Organique et Médicinale (IMCN / MOST) de l'Université catholique de Louvain (Louvain-La-Neuve, Belgique). Cette thèse n'aurait pas été possible sans l'aide de nombreuses personnes. Tout d'abord je souhaite remercier tout particulièrement Mme Marchand-Brynaert qui m'a permis de réaliser mon doctorat au sein de son équipe et de travailler sur un projet innovant, basé sur la chimie du phosphore, et multidisciplinaire permettant de découvrir quelques aspects de la chimie des matériaux et de l'analyse chimique. Grâce à son soutien, sa confiance et sa disponibilité, ce travail de thèse a été mené à terme dans de bonnes conditions.

Je souhaite également remercier le professeur Jean-Louis Habib-Jiwan, décédé en 2010, sans lequel l'étude des complexes par ESI-HRMS n'aurait pas été possible. Je remercie également le docteur Marie-France Herent pour les spectres HRMS réalisés ainsi que pour ses réponses à mes nombreuses questions sur l'interprétation des spectres de masse.

Je remercie Alain Jancart et plus particulièrement le docteur Cécile Le Duff pour leurs aides dans le domaine de la RMN et pour la mise au point d'un titrage de complexation par cette méthode. Je remercie aussi l'équipe de masse ainsi que Fabio Lucaccioni pour son aide dans le domaine de la spectroscopie IR.

J'adresse tous mes remerciements au professeur Benjamin Elias, pour ses remarques constructives et pour ses nombreux conseils dans le domaine de la photoluminescence. Remerciements également au docteur Koen Robeyns pour son travail sur l'analyse des structures RX de certains de mes produits de synthèse et au professeur Raphaël Robiette pour son aide dans le domaine de la modélisation moléculaire.

Je n'oublie pas non plus de remercier Ronald Lasselin et Pierre-Loïc Jacquemin ainsi que tous les membres du projet ARC, pour leurs aides dans le domaine des matériaux.

REMERCIEMENTS

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire de Chimie Organique et Médicinale (IMCN / MOST) de l'Université catholique de Louvain (Louvain-La-Neuve, Belgique). Cette thèse n'aurait pas été possible sans l'aide de nombreuses personnes. Tout d'abord je souhaite remercier tout particulièrement Mme Marchand-Brynaert qui m'a permis de réaliser mon doctorat au sein de son équipe et de travailler sur un projet innovant, basé sur la chimie du phosphore, et multidisciplinaire permettant de découvrir quelques aspects de la chimie des matériaux et de l'analyse chimique. Grâce à son soutien, sa confiance et sa disponibilité, ce travail de thèse a été mené à terme dans de bonnes conditions.

Je souhaite également remercier le professeur Jean-Louis Habib-Jiwan, décédé en 2010, sans lequel l'étude des complexes par ESI-HRMS n'aurait pas été possible. Je remercie également le docteur Marie-France Herent pour les spectres HRMS réalisés ainsi que pour ses réponses à mes nombreuses questions sur l'interprétation des spectres de masse.

Je remercie Alain Jancart et plus particulièrement le docteur Cécile Le Duff pour leurs aides dans le domaine de la RMN et pour la mise au point d'un titrage de complexation par cette méthode. Je remercie aussi l'équipe de masse ainsi que Fabio Lucaccioni pour son aide dans le domaine de la spectroscopie IR.

J'adresse tous mes remerciements au professeur Benjamin Elias, pour ses remarques constructives et pour ses nombreux conseils dans le domaine de la photoluminescence. Remerciements également au docteur Koen Robeyns pour son travail sur l'analyse des structures RX de certains de mes produits de synthèse et au professeur Raphaël Robiette pour son aide dans le domaine de la modélisation moléculaire.

Je n'oublie pas non plus de remercier Ronald Lasselin et Pierre-Loïc Jacquemin ainsi que tous les membres du projet ARC, pour leurs aides dans le domaine des matériaux.

Je souhaite également remercier les membres de mon jury, le professeur Sophie Demoustier, le professeur Benjamin Elias, le professeur Michel Devillers, le professeur Christian V. Stevens et le professeur Jean-Philippe Bouillon qui ont accepté de consacrer du temps à lire mon manuscrit et à évaluer mon travail de thèse.

Merci beaucoup à Chantal Delaet pour son aide dans les tâches administratives et pour sa bonne humeur quotidienne communicative. Merci aussi à Sabrina Devouge ainsi qu'à François Billard pour leurs aides pour résoudre les nombreux petits problèmes logistiques et matériels du laboratoire.

Je remercie également l'ensemble des membres du laboratoire ORGJ et MOST que j'ai pu rencontrer durant ma thèse et plus particulièrement Fred pour nos discussions animées en matière de chimie du phosphore et matériaux ainsi qu'Aline, Martin, Elodie, Olivier et Emilie pour les bons moments passés ensemble.

Enfin je remercie tout particulièrement mes parents ainsi que mes amis les plus proches: Léa, Emmanuelle, Tony, Fady, Wei Wei, Ligia, Edgard et Cécile, qui m'ont soutenu « de près ou d'un peu plus loin » pendant ces quatre années intenses de thèse.

Je souhaite également remercier les membres de mon jury, le professeur Sophie Demoustier, le professeur Benjamin Elias, le professeur Michel Devillers, le professeur Christian V. Stevens et le professeur Jean-Philippe Bouillon qui ont accepté de consacrer du temps à lire mon manuscrit et à évaluer mon travail de thèse.

Merci beaucoup à Chantal Delaet pour son aide dans les tâches administratives et pour sa bonne humeur quotidienne communicative. Merci aussi à Sabrina Devouge ainsi qu'à François Billard pour leurs aides pour résoudre les nombreux petits problèmes logistiques et matériels du laboratoire.

Je remercie également l'ensemble des membres du laboratoire ORGJ et MOST que j'ai pu rencontrer durant ma thèse et plus particulièrement Fred pour nos discussions animées en matière de chimie du phosphore et matériaux ainsi qu'Aline, Martin, Elodie, Olivier et Emilie pour les bons moments passés ensemble.

Enfin je remercie tout particulièrement mes parents ainsi que mes amis les plus proches: Léa, Emmanuelle, Tony, Fady, Wei Wei, Ligia, Edgard et Cécile, qui m'ont soutenu « de près ou d'un peu plus loin » pendant ces quatre années intenses de thèse.

A mes parents et à mes amis proches,

A mes parents et à mes amis proches,

SOMMAIRE DU MANUSCRIT

PARTIE I. INTRODUCTION, OBJECTIFS ET STRATEGIES

Chapitre I. Introduction: Intérêt des acides phosphoniques et des esters phosphoniques dans le domaine de la chimie et leurs principales applications.....25

I.1 Avant propos	27
I.2 A l'état naturel	27
I.3 Agrochimie	28
I.4 Chimie organique et chimie médicinale	29
I.5 Macromolécules et chimie supramoléculaire	30
I.6 Chimie des polymères et des matériaux	33
I.7 Références bibliographiques.....	35

Chapitre II. Objectifs et stratégies.....39

II.1 Contexte de recherche	41
II.1.a Dans le domaine de la méthodologie de synthèse de molécules phosphonées et de la chimie médicinale	41
II.1.b Dans le domaine des polymères et des matériaux	41
II.2 Objectifs	44
II.3 Stratégies et méthodes envisagées.....	46
II.4 Contenu du manuscrit	48
II.5 Références bibliographiques	49

Chapitre II. Objectifs et stratégies.....	39
II.1 Contexte de recherche	41
II.1.a Dans le domaine de la méthodologie de synthèse de molécules phosphonées et de la chimie médicinale	41
II.1.b Dans le domaine des polymères et des matériaux	41
II.2 Objectifs	44
II.3 Stratégies et méthodes envisagées.....	46
II.4 Contenu du manuscrit	48
II.5 Références bibliographiques	49

I.1 Avant propos	27
I.2 A l'état naturel	27
I.3 Agrochimie	28
I.4 Chimie organique et chimie médicinale	29
I.5 Macromolécules et chimie supramoléculaire	30
I.6 Chimie des polymères et des matériaux	33
I.7 Références bibliographiques.....	35

Chapitre I. Introduction: Intérêt des acides phosphoniques et des esters phosphoniques dans le domaine de la chimie et leurs principales applications.....25

PARTIE I. INTRODUCTION, OBJECTIFS ET STRATEGIES

SOMMAIRE DU MANUSCRIT

PARTIE II. SYNTHÈSE DE PRODUITS PHOSPHONES

Chapitre III. Vers la synthèse de diènes phosphonés en position 2	51
III.1 Littérature : synthèse du 2-(diéthylphosphono)-1,3-butadiène.....	53
III.2 Résultats et discussion	55
III.2.1 Première stratégie de synthèse: passage par un intermédiaire avec un noyau sulfonane 3-diéthylphosphonate-2,5-dihydrothiophène-1,1-dioxyde	55
III.2.1.1 Stratégie 1, Voie 1 : à partir du butynediol.....	56
III.2.1.2 Stratégie 1, Voie 2 : à partir du 2,3-dibromosulfonane...	57
III.2.2 Seconde stratégie de synthèse : SN_2 'P à partir du 1,4-dibromo-1,3-butadiène	61
III.2.3 Troisième stratégie de synthèse : couplage organométallique Csp^2 -P et fonctionnalisation à partir du 3-dibromobut-3-èn-1-ol	63
III.2.4 Quatrième stratégie de synthèse : introduction d'un groupement phosphonate <i>via</i> la fonctionnalisation de la méthylvinylcétone.....	65
III.2.5 Reproduction de modes opératoires décrits par H. Al Badri.....	71
III.3 Références bibliographiques.....	72
Chapitre IV. Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents hétérodiénophiles et fonctionnalisations des cycloadduits obtenus.....	75
IV.1 Avant propos.....	77
IV.2 Principaux thèmes abordés dans la publication	77
IV.3 Review	78
IV.3.1 Introduction	80
IV.3.1.1 Occurrence and importance of the aminophosphonate derivatives	80
IV.3.1.2 Synthetic methods towards aminophosphonates	82
IV.3.1.3 The Diels-Alder strategy towards aminophosphonates	84
IV.3.2 Phosphono dienes - Litterature survey and initial investigations..	86
IV.3.2.1 1-Phosphono-1,3-butadienes	87

PARTIE II. SYNTHÈSE DE PRODUITS PHOSPHONES

Chapitre III. Vers la synthèse de diènes phosphonés en position 2

.....	51
III.1 Littérature : synthèse du 2-(diéthylphosphono)-1,3-butadiène.....	53
III.2 Résultats et discussion	55
III.2.1 Première stratégie de synthèse: passage par un intermédiaire avec un noyau sulfonane 3-diéthylphosphonate-2,5-dihydrothiophène-1,1-dioxyde	55
III.2.1.1 Stratégie 1, Voie 1 : à partir du butynediol.....	56
III.2.1.2 Stratégie 1, Voie 2 : à partir du 2,3-dibromosulfonane...	57
III.2.2 Seconde stratégie de synthèse : SN_2 'P à partir du 1,4-dibromo-1,3-butadiène	61
III.2.3 Troisième stratégie de synthèse : couplage organométallique Csp^2 -P et fonctionnalisation à partir du 3-dibromobut-3-èn-1-ol	63
III.2.4 Quatrième stratégie de synthèse : introduction d'un groupement phosphonate <i>via</i> la fonctionnalisation de la méthylvinylcétone.....	65
III.2.5 Reproduction de modes opératoires décrits par H. Al Badri.....	71
III.3 Références bibliographiques.....	72

Chapitre IV. Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents hétérodiénophiles et fonctionnalisations des cycloadduits obtenus.....

IV.1 Avant propos.....	77
IV.2 Principaux thèmes abordés dans la publication	77
IV.3 Review	78
IV.3.1 Introduction	80
IV.3.1.1 Occurrence and importance of the aminophosphonate derivatives	80
IV.3.1.2 Synthetic methods towards aminophosphonates	82
IV.3.1.3 The Diels-Alder strategy towards aminophosphonates	84
IV.3.2 Phosphono dienes - Litterature survey and initial investigations..	86
IV.3.2.1 1-Phosphono-1,3-butadienes	87

IV.3.2.2 2-Phosphono-1,3-butadienes	90
IV.3.2.3 Scope and limitation of the DA strategy based on a 1-phosphonodiene	93
IV.3.3 The HDA reactions of 1-phosphonodienes.....	95
IV.3.3.1 Cycloadditions with azo compounds.....	95
IV.3.3.2 Cycloadditions with nitroso compounds.....	98
IV.3.3.3 Asymmetric synthesis.....	103
IV.4 Computational investigation of the HDA reactions.....	105
IV.4.1 The phosphonate effect.....	105
IV.4.2 HDA cycloadditions of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene.	106
IV.4.3 Chiral induction	110
IV.5 Transformations of the pyridazine and oxazine cycloadducts.....	113
IV.5.1 Reduction of the C=C double bond	113
IV.5.2 Phosphonate deprotection.....	115
IV.5.3 Reductive cleavage of the O–N bond	116
IV.5.4 <i>Syn</i> -dihydroxylation of the C=C double bond	116
IV.5.5 Sequences of transformations	118
IV.6 Conclusions	119
Reference	121
 <u>Chapitre V.</u> Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec des diénophiles carbonés, et en particulier avec des alcynes et séquence [réaction de Diels-Alder : aromatisation}.....	
V.1 Avant propos.....	131
V.2 Principaux thèmes abordés dans la publication	131
V.2.1 Méthodes générales d'aromatisation pour les cycles carbonés à 6 chaînons	132
V.2.2 Méthodes d'aromatisation sélectionnées dans le cas de nos molécules phosphonées.....	134

IV.3.2.2 2-Phosphono-1,3-butadienes	90
IV.3.2.3 Scope and limitation of the DA strategy based on a 1-phosphonodiene	93
IV.3.3 The HDA reactions of 1-phosphonodienes.....	95
IV.3.3.1 Cycloadditions with azo compounds	95
IV.3.3.2 Cycloadditions with nitroso compounds.....	98
IV.3.3.3 Asymmetric synthesis.....	103
IV.4 Computational investigation of the HDA reactions.....	105
IV.4.1 The phosphonate effect.....	105
IV.4.2 HDA cycloadditions of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene.	106
IV.4.3 Chiral induction	110
IV.5 Transformations of the pyridazine and oxazine cycloadducts.....	113
IV.5.1 Reduction of the C=C double bond	113
IV.5.2 Phosphonate deprotection.....	115
IV.5.3 Reductive cleavage of the O–N bond	116
IV.5.4 <i>Syn</i> -dihydroxylation of the C=C double bond	116
IV.5.5 Sequences of transformations	118
IV.6 Conclusions	119
Reference	121
 <u>Chapitre V.</u> Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec des diénophiles carbonés, et en particulier avec des alcynes et séquence [réaction de Diels-Alder : aromatisation}.....	
V.1 Avant propos.....	131
V.2 Principaux thèmes abordés dans la publication	131
V.2.1 Méthodes générales d'aromatisation pour les cycles carbonés à 6 chaînons	132
V.2.2 Méthodes d'aromatisation sélectionnées dans le cas de nos molécules phosphonées.....	134

V.2.3 Déprotection sélective du groupement phosphonate de diéthyle en groupement acide phosphonique.....	134
V.3 Publication	135
V.3 Abstract.....	136
V.3 Introduction.....	136
V.3 Results and discussion	137
V.3 Conclusion	140
V.3 Experimental section.....	140
V.3 References.....	149
Chapitre VI. Réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène et des diénophiles carbonés, vers de nouveaux ligands avec structure demi-cage.....	153
VI.1 Avant propos.....	155
VI.2 Principaux thèmes abordés dans la publication	155
VI.3 Communication	155
VI.3 Abstract	156
VI.3 Introduction	156
VI.3 Results and discussion	157
VI.3 Synthesis and characterization of the cycloadducts.....	157
VI.3 ESI-HRMS study of metal complexation	162
VI.3 Conclusion.....	165
VI.3 References and notes	166
Annexe VI. Quelques généralités sur la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) en mode électrospray (ESI)	171
Chapitre VII. Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire.....	177
VII.1 Avant propos	179
VII.2 Principaux thèmes abordés dans la publication.....	179

V.2.3 Déprotection sélective du groupement phosphonate de diéthyle en groupement acide phosphonique.....	134
V.3 Publication	135
V.3 Abstract.....	136
V.3 Introduction.....	136
V.3 Results and discussion	137
V.3 Conclusion	140
V.3 Experimental section.....	140
V.3 References.....	149

Chapitre VI. Réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène et des diénophiles carbonés, vers de nouveaux ligands avec structure demi-cage.....153

VI.1 Avant propos.....155

VI.2 Principaux thèmes abordés dans la publication 155

VI.3 Communication 155

VI.3 Abstract 156

VI.3 Introduction 156

VI.3 Results and discussion 157

VI.3 Synthesis and characterization of the cycloadducts.....157

VI.3 ESI-HRMS study of metal complexation 162

VI.3 Conclusion.....165

VI.3 References and notes 166

Annexe VI. Quelques généralités sur la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) en mode électrospray (ESI) 171

Chapitre VII. Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire.....177

VII.1 Avant propos

VII.2 Principaux thèmes abordés dans la publication.....179

VII.3 Publication.....	182
VII.3 Abstract	182
VII.3 Introduction.....	183
VII.3 Results and discussion.....	183
VII.3 1.Synthesis of new phosphonated ligands	183
VII.3 1.1 General strategy	184
VII.3 1.2 Synthesis of maleimides.....	185
VII.3 1.3 Cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene	187
VII.3 1.4 Post-functionalization of selected cycloadducts.....	188
VII.3 2. Metal coordination study.....	191
VII.3 2.1 HRMS-ESI analysis	191
VII.3 2.2 Photoluminescence.....	195
VII.3 Conclusions	197
VII.3 Experimental section.....	199
VII.3 References	220

Chapitre VIII. Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés-3(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégeables.....225

VIII.1 Avant propos et principaux thèmes abordés dans la publication .	227
VIII.2 Littérature: préparation de diènes phosphonés en position 1 et substitués en position 3 (et 4) par un groupement alkyl	227
VIII.3 Publication	231
VIII.3 Abstract.....	232
VIII.3 Introduction.....	232
VIII.3 Results and discussion	233
VIII.3 1) Synthesis of dienes 1a-f.....	233
VIII.3 2) [4+2] cycloadditions of dienes 1.....	236
VIII.3 Conclusion	241
VIII.3 Experimental section.....	242

VII.3 Publication.....	182
VII.3 Abstract.....	182
VII.3 Introduction.....	183
VII.3 Results and discussion.....	183
VII.3 1.Synthesis of new phosphonated ligands.....	183
VII.3 1.1 General strategy.....	184
VII.3 1.2 Synthesis of maleimides.....	185
VII.3 1.3 Cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene.....	187
VII.3 1.4 Post-functionalization of selected cycloadducts.....	188
VII.3 2. Metal coordination study.....	191
VII.3 2.1 HRMS-ESI analysis.....	191
VII.3 2.2 Photoluminescence.....	195
VII.3 Conclusions.....	197
VII.3 Experimental section.....	199
VII.3 References.....	220
Chapitre VIII. Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés-3(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégeables.....	225
VIII.1 Avant propos et principaux thèmes abordés dans la publication.....	227
VIII.2 Littérature: préparation de diènes phosphonés en position 1 et substitués en position 3 (et 4) par un groupement alkyl.....	227
VIII.3 Publication.....	231
VIII.3 Abstract.....	232
VIII.3 Introduction.....	232
VIII.3 Results and discussion.....	233
VIII.3 1) Synthesis of dienes 1a-f.....	233
VIII.3 2) [4+2] cycloadditions of dienes 1.....	236
VIII.3 Conclusion.....	241
VIII.3 Experimental section.....	242

PARTIE III APPLICATIONS, MATERIAUX

Chapitre IX. Analyse plus approfondie des complexes de coordination entre l'euporium (III) et les ligands phosphonés CCNPh et CCNPyr.....263

IX.1 Avant propos.....265

IX.2 Principaux thèmes abordés dans la publication.....265

IX.2.1 Choix du substrat.....265

IX.2.2 Choix du cation métallique.....266

IX.2.3 Introduction: les complexes d'Eu(III) comme réactifs de shift en RMN et théorie LIS (Lanthanide Induced Shift) 267

IX.3 Publication: complexe de coordination {CCNPh : Eu(III)} et comparaison avec un complexe décrit dans la littérature {DPIP : Eu(III)} 274

IX.3.1 Analysis of Eu(III) : CCNPh coordination complex 277

IX.3.2 Photoluminescence of Eu(III) : CCNPh coordination complex 285

IX.3.3 Conclusion 288

IX.3.4 Experimental 289

IX.3.5 References bibliographiques.....299

IX.4 Autres résultats: complexe de coordination {CCNPyr : Eu(III)} ...293

IX.5 Conclusion.....296

IX.6 Références bibliographiques.....299

Chapitre X. Vers des matériaux luminescents ? 303

X.1 Insertion de complexes de l'Euporium (III) dans la matrice Copo C₆-H 305

X.1.1 Littérature: Intérêt de l'Eu(III) en chimie des matériaux 305

Chapitre X. Vers des matériaux luminescents ? 303

X.1 Insertion de complexes de l'Euporium (III) dans la matrice Copo C₆-H 305

X.1.1 Littérature: Intérêt de l'Eu(III) en chimie des matériaux 305

PARTIE III APPLICATIONS, MATERIAUX

Chapitre IX. Analyse plus approfondie des complexes de coordination entre l'euporium (III) et les ligands phosphonés CCNPh et CCNPyr.....263

IX.1 Avant propos.....265

IX.2 Principaux thèmes abordés dans la publication 265

IX.2.1 Choix du substrat.....265

IX.2.2 Choix du cation métallique.....266

IX.2.3 Introduction: les complexes d'Eu(III) comme réactifs de shift en RMN et théorie LIS (Lanthanide Induced Shift) 267

IX.3 Publication: complexe de coordination {CCNPh : Eu(III)} et comparaison avec un complexe décrit dans la littérature {DPIP : Eu(III)} 274

IX.3.1 Analysis of Eu(III) : CCNPh coordination complex 277

IX.3.2 Photoluminescence of Eu(III) : CCNPh coordination complex 285

IX.3.3 Conclusion 288

IX.3.4 Experimental 289

IX.3.5 References bibliographiques.....299

IX.4 Autres résultats: complexe de coordination {CCNPyr : Eu(III)} ...293

IX.5 Conclusion.....296

IX.6 Références bibliographiques.....299

X.1.1.1 L'Eu(III) comme dopant dans des polymères	305
X.1.1.2 Des polymères comportant dans leur structure des fonctions ligands de l'Eu(III).....	307
X.1.1.3 Les métallopolymères à base d'Eu(III): vers les MOF	307
X.1.1.4 Généralités sur les spectres d'émission (photoluminescence) de l'Eu ³⁺	308
X.1.2 Insertion du carbonate d'Eu(III) hydraté dans la matrice Copo C ₆ -H	309
X.1.2.1 Choix de l'espèce invitée	309
X.1.2.2 Diffraction des rayons X	309
X.1.2.3 Spectroscopies RMN et FT-IR.....	312
X.1.2.4 Photoluminescence	312
X.1.2.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C ₆ -H : carbonate d'Eu(III).x hydraté	318
X.1.3 Insertion du nitrate d'Eu(III) hydraté dans la matrice Copo C ₆ -H319	319
X.1.3.1 Choix de l'espèce invitée	319
X.1.3.2 Diffraction des rayons X	319
X.1.3.3 Spectroscopie FT-IR	321
X.1.3.4 Photoluminescence	321
X.1.3.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C ₆ -H : nitrate d'Eu(III) pentahydraté	323
X.1.4 Insertion du complexe Eu(III) : CCNPh dans la matrice Copo C ₆ -H	323
X.1.4.1 Choix de l'espèce invitée	323
X.1.4.2 Diffraction des rayons X	324
X.1.4.3 Spectroscopie FT-IR	326
X.1.4.4 Photoluminescence	327
X.1.4.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C ₆ -H : complexe (Eu(III) : CCNPh)	331
X.2 Insertion de molécules organiques phosphonées dans la matrice Copo C ₆ -H	332
X.2.1 Insertion de la molécule NNNPh dans la matrice Copo C ₆ -H.....	332
X.2.1.1 Choix de l'espèce invitée	332

X.1.1.1 L'Eu(III) comme dopant dans des polymères	305
X.1.1.2 Des polymères comportant dans leur structure des fonctions ligands de l'Eu(III).....	307
X.1.1.3 Les métallopolymères à base d'Eu(III): vers les MOF	307
X.1.1.4 Généralités sur les spectres d'émission (photoluminescence) de l'Eu ³⁺	308
X.1.2 Insertion du carbonate d'Eu(III) hydraté dans la matrice Copo C ₆ -H	309
X.1.2.1 Choix de l'espèce invitée	309
X.1.2.2 Diffraction des rayons X	309
X.1.2.3 Spectroscopies RMN et FT-IR.....	312
X.1.2.4 Photoluminescence	312
X.1.2.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C ₆ -H : carbonate d'Eu(III).x hydraté	318
X.1.3 Insertion du nitrate d'Eu(III) hydraté dans la matrice Copo C ₆ -H319	319
X.1.3.1 Choix de l'espèce invitée	319
X.1.3.2 Diffraction des rayons X	319
X.1.3.3 Spectroscopie FT-IR	321
X.1.3.4 Photoluminescence	321
X.1.3.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C ₆ -H : nitrate d'Eu(III) pentahydraté	323
X.1.4 Insertion du complexe Eu(III) : CCNPh dans la matrice Copo C ₆ -H	323
X.1.4.1 Choix de l'espèce invitée	323
X.1.4.2 Diffraction des rayons X	324
X.1.4.3 Spectroscopie FT-IR	326
X.1.4.4 Photoluminescence	327
X.1.4.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C ₆ -H : complexe (Eu(III) : CCNPh)	331
X.2 Insertion de molécules organiques phosphonées dans la matrice Copo C ₆ -H	332
X.2.1 Insertion de la molécule NNNPh dans la matrice Copo C ₆ -H.....	332
X.2.1.1 Choix de l'espèce invitée	332

367	X.3 Références.....
363	X.2.2.3 Experimental section.....
359	X.2.2.3 Conclusions
357	X.2.2.3, 6. Insertion of CCNPyr in polyethyleneglycol (PEG-5000).....
354	matrix
351	X.2.2.3, 5. Insertion of <i>N</i> -pyrenylmaleimide (NPyrMal) in Copo C ₆ -H polymeric
348	X.2.2.3, 4. Insertion of Pyr in Copo C ₆ -H polymeric matrix.....
346	X.2.2.3, 3. Insertion of CCNPyr in Copo C ₆ -H polymeric matrix.....
344	X.2.2.3, 2. Photophysical properties of the guest molecule CCNPyr
344	X.2.2.3, 1. Choice of host and guest species.....
342	X.2.2.3 Results and discussion
342	X.2.2.3 Introduction.....
341	X.2.2.3 Abstract.....
341	X.2.2.3 Principaux thèmes abordés dans la publication.....
339	X.2.2.3 Publication
338	X.2.2.2 Intérêt du pyrène dans la chimie des matériaux et des polymères
338	X.2.2.2.1 Généralités sur les propriétés de photoluminescence du pyrène
337	X.2.2.2.2 Avant propos: littérature: le pyrène comme dopant ou comme
337	X.2.2.2.1 Choix de l'espèce invitée.....
337	X.2.2 Insertion de la molécule CCNPyr dans la matrice Copo C ₆ -H.....
337	NNNPh.....
337	X.2.1.6. Conclusions sur la série de matériaux hôte / invité Copo C ₆ -H:
335	X.2.1.5 Photoluminescence
335	X.2.1.4 Spectroscopie FT-IR.....
335	X.2.1.3 RMN ³¹ P.....
332	X.2.1.2 Diffraction des rayons X.....

X.2.1.2 Diffraction des rayons X.....	332
X.2.1.3 RMN ³¹ P.....	335
X.2.1.4 Spectroscopie FT-IR.....	335
X.2.1.5 Photoluminescence	337
X.2.1.6. Conclusions sur la série de matériaux hôte / invité Copo C ₆ -H NNNPh.....	337
X.2.2 Insertion de la molécule CCNPyr dans la matrice Copo C ₆ -H.....	337
X.2.2.1 Choix de l'espèce invitée.....	337
X.2.2.2 Avant propos: littérature: le pyrène comme dopant ou comme groupement d'intérêt en chimie des matériaux et des polymères Diffraction	338
X.2.2.2.1 Généralités sur les propriétés de photoluminescence du pyrène	338
X.2.2.2.2 Intérêt du pyrène dans la chimie des matériaux et des polymères	339
X.2.2.3 Publication	341
X.2.2.3 Principaux thèmes abordés dans la publication.....	341
X.2.2.3 Abstract.....	342
X.2.2.3 Introduction.....	342
X.2.2.3 Results and discussion	344
X.2.2.3, 1. Choice of host and guest species.....	344
X.2.2.3, 2. Photophysical properties of the guest molecule CCNPyr	346
X.2.2.3, 3. Insertion of CCNPyr in Copo C ₆ -H polymeric matrix	348
X.2.2.3, 4. Insertion of Pyr in Copo C ₆ -H polymeric matrix.....	351
X.2.2.3, 5. Insertion of N-pyrenylmaleimide (NPyrMal) in Copo C ₆ -H polymeric matrix	354
X.2.2.3, 6. Insertion of CCNPyr in polyethyleneglycol (PEG-5000)	357
X.2.2.3 Conclusions	359
X.2.2.3 Experimental section.....	363
References.....	367

PARTIE IV CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Chapitre XI. Conclusions et perspectives.....373

 XI.1 Bilan des acquis 375

 XI.2 Perspectives 378

 XI.3 Références bibliographiques.....394

 XI.4 Publications des résultats de cette thèse et citations 396

 XI.4. Articles publiés..... 396

 IX.4. Articles soumis à la publication..... 396

 IX.4. Supporting Information 397

PARTIE IV CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Chapitre XI. Conclusions et perspectives.....373

 XI.1 Bilan des acquis 375

 XI.2 Perspectives 378

 XI.3 Références bibliographiques.....394

 XI.4 Publications des résultats de cette thèse et citations 396

 XI.4. Articles publiés..... 396

 IX.4. Articles soumis à la publication..... 396

 IX.4. Supporting Information 397

**INTRODUCTION,
OBJECTIFS ET STRATEGIES**

PARTIE I

PARTIE I

**INTRODUCTION,
OBJECTIFS ET STRATEGIES**

CHAPITRE I.

INTRODUCTION

**INTERET DES ACIDES PHOSPHONIQUES
ET DES ESTERS PHOSPHONIQUES
DANS LE DOMAINE DE LA CHIMIE
ET LEURS PRINCIPALES APPLICATIONS**

CHAPITRE I.

INTRODUCTION

**INTERET DES ACIDES PHOSPHONIQUES
ET DES ESTERS PHOSPHONIQUES
DANS LE DOMAINE DE LA CHIMIE
ET LEURS PRINCIPALES APPLICATIONS**

I.1 Avant propos

Cette introduction générale permet de découvrir les principales applications des molécules phosphonées dans différents domaines tels que la chimie médicinale ou la chimie des polymères et des matériaux. Les exemples présentés ont été choisis dans le but de mettre en valeur les particularités et les propriétés remarquables de la fonction phosphonate.

I.2 A l'état naturel

La présence d'esters phosphoniques ou d'acides phosphoniques au sein de produits naturels est plutôt rare contrairement aux fonctions phosphates, par exemple servant de liens entre deux nucléotides dans l'ADN ou l'ARN.

En 1959, M. Horiguchi et M. Kandatsu sont les premiers à découvrir un aminophosphonate naturel: l'acide 2-amino-éthanephosphonique (AEP ou nommé ciliatine), isolé à partir de protozoaires de moutons ruminants (**Figure I.1**).^[1] Quelques années après, une autre équipe isola cette même molécule à partir de mollusques marins.^[2] Dans l'ensemble des formes de phosphore d'origine marine, 20 à 30 % seraient représentés par les groupements acides phosphoniques. L'AEP est utilisé dans la biosynthèse de phospholipides. Cette molécule, présente aussi chez l'homme, n'est pas produite par le corps humain mais provient de son alimentation.

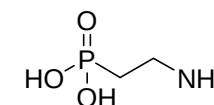


Figure I.1 Structure de la ciliatine (AEP).

Par la suite, un ensemble de petites molécules phosphonées naturelles ont été découvertes et celles-ci présentent des propriétés diverses telles que des propriétés antibiotiques (fosfomycine, plumbemycine), des activités biologiques contre la malaria (FR 900098, fosmidomycine ou les phosphonopeptides K4 et K26) ou des propriétés herbicides (phosphonothrixine) (**Figure I.2**).^[3]

I.1 Avant propos

Cette introduction générale permet de découvrir les principales applications des molécules phosphonées dans différents domaines tels que la chimie médicinale ou la chimie des polymères et des matériaux. Les exemples présentés ont été choisis dans le but de mettre en valeur les particularités et les propriétés remarquables de la fonction phosphonate.

I.2 A l'état naturel

La présence d'esters phosphoniques ou d'acides phosphoniques au sein de produits naturels est plutôt rare contrairement aux fonctions phosphates, par exemple servant de liens entre deux nucléotides dans l'ADN ou l'ARN.

En 1959, M. Horiguchi et M. Kandatsu sont les premiers à découvrir un aminophosphonate naturel: l'acide 2-amino-éthanephosphonique (AEP ou nommé ciliatine), isolé à partir de protozoaires de moutons ruminants (**Figure I.1**).^[1] Quelques années après, une autre équipe isola cette même molécule à partir de mollusques marins.^[2] Dans l'ensemble des formes de phosphore d'origine marine, 20 à 30 % seraient représentés par les groupements acides phosphoniques. L'AEP est utilisé dans la biosynthèse de phospholipides. Cette molécule, présente aussi chez l'homme, n'est pas produite par le corps humain mais provient de son alimentation.

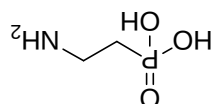


Figure I.1 Structure de la ciliatine (AEP).

Par la suite, un ensemble de petites molécules phosphonées naturelles ont été découvertes et celles-ci présentent des propriétés diverses telles que des propriétés antibiotiques (fosfomycine, plumbemycine), des activités biologiques contre la malaria (FR 900098, fosmidomycine ou les phosphonopeptides K4 et K26) ou des propriétés herbicides (phosphonothrixine) (**Figure I.2**).^[3]

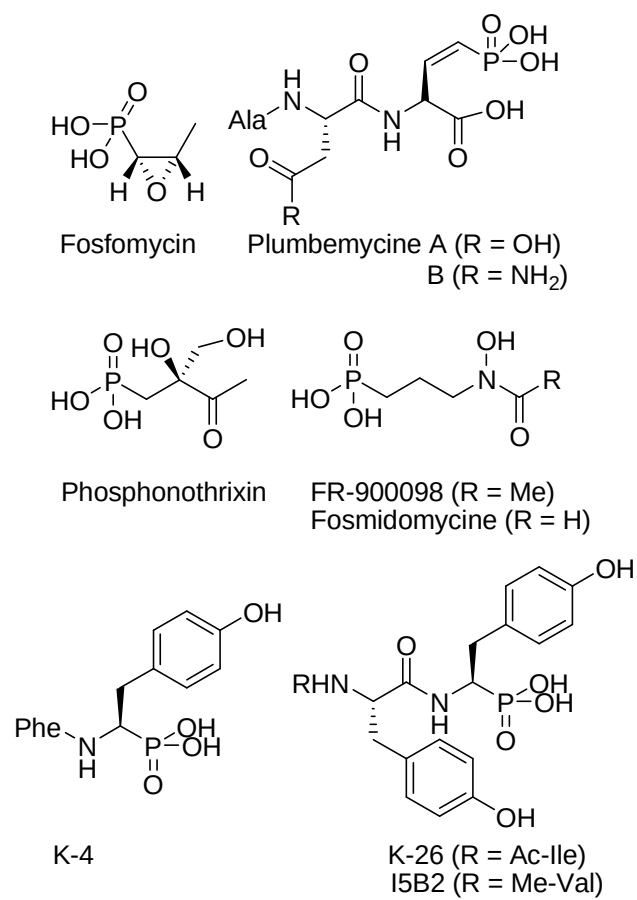


Figure I.2 Structure de petites molécules phosphonées naturelles.

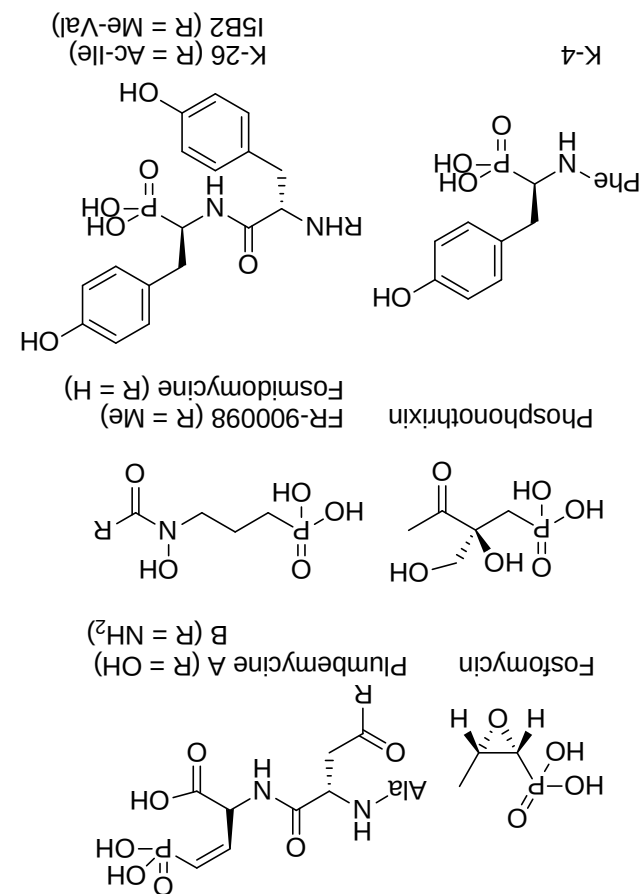
I.3 Agrochimie

Les phosphonates sont aussi utiles dans l'industrie de l'agrochimie. L'herbicide glyphosate en est l'exemple le plus connu (**Figure I.3**). Les sels et esters de l'acide phosphonique ainsi que l'éthylphosphonate associé à l'aluminium (Al-tris(O-éthylphosphonate ou fosétyl-Al) sont utilisés comme fongicides.^[4]

I.3 Agrochimie

Les phosphonates sont aussi utiles dans l'industrie de l'agrochimie. L'herbicide glyphosate en est l'exemple le plus connu (**Figure I.3**). Les sels et esters de l'acide phosphonique ainsi que l'éthylphosphonate associé à l'aluminium (Al-tris(O-éthylphosphonate ou fosétyl-Al) sont utilisés comme fongicides.^[4]

Figure I.2 Structure de petites molécules phosphonées naturelles.



La famille des bases modifiées phosphonées présente des propriétés rétrovirales (**Figure I.4**).^[8] De nouveaux nucléotides phosphonés acycliques ont été testés comme antiviraux contre le virus HIV.^[9] La fonction phosphonate possède des propriétés complexantes de cations métalliques divalents ou trivalents (**Figure I.6**).^[10] La famille des

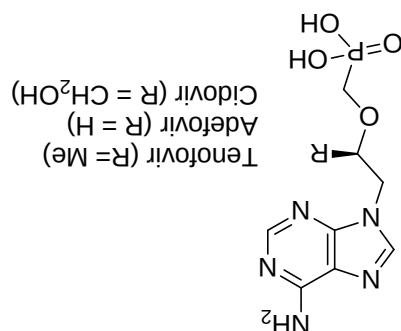
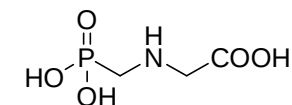
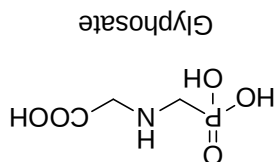


Figure I.4 Exemples de bases modifiées phosphonées.

Des produits naturels ou dérivés ainsi que de nouveaux produits inspirés de la nature ont été ensuite synthétisés dans le but de créer de nouveaux antibiotiques.^[5] Le groupement phosphonate en chimie organique est souvent sacrifié au cours de la synthèse pour la préparation de molécules fonctionnalisées, comme par exemple c'est le cas dans la réaction de Wittig-Horner lors de la création d'une double liaison.^[6] Cependant de nouvelles méthodologies de synthèse sont développées encore actuellement pour accéder à des produits aminophosphoniques originaux.^[7] En chimie médicinale, la fonction phosphonate se révèle être résistante face à l'hydrolyse enzymatique, contrairement à la fonction phosphate. De plus c'est une fonction isostère des groupements phosphate, carboxylate ou anhydride. Utilisée dans la synthèse d'inhibiteurs compétitifs d'enzymes, la fonction phosphonate mime l'état de transition (enzyme-substrat) de par sa géométrie et sa distribution de charges.

I.4 Chimie organique et chimie médicinale

Figure I.3 : Structure du glyphosate.



Glyphosate

Figure I.3 : Structure du glyphosate.

I.4 Chimie organique et chimie médicinale

Des produits naturels ou dérivés ainsi que de nouveaux produits inspirés de la nature ont été ensuite synthétisés dans le but de créer de nouveaux antibiotiques.^[5] Le groupement phosphonate en chimie organique est souvent sacrifié au cours de la synthèse pour la préparation de molécules fonctionnalisées, comme par exemple c'est le cas dans la réaction de Wittig-Horner lors de la création d'une double liaison.^[6] Cependant de nouvelles méthodologies de synthèse sont développées encore actuellement pour accéder à des produits aminophosphoniques originaux.^[7]

En chimie médicinale, la fonction phosphonate se révèle être résistante face à l'hydrolyse enzymatique, contrairement à la fonction phosphate. De plus c'est une fonction isostère des groupements phosphate, carboxylate ou anhydride. Utilisée dans la synthèse d'inhibiteurs compétitifs d'enzymes, la fonction phosphonate mime l'état de transition (enzyme-substrat) de par sa géométrie et sa distribution de charges.

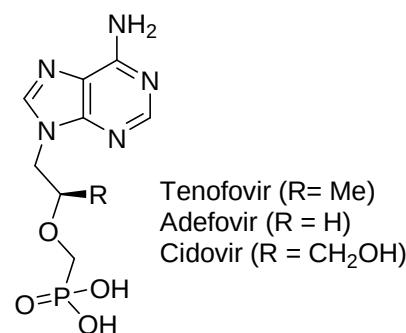


Figure I.4 Exemples de bases modifiées phosphonées.

La famille des bases modifiées phosphonées présente des propriétés rétrovirales (**Figure I.4**).^[8] De nouveaux nucléotides phosphonés acycliques ont été testés comme antiviraux contre le virus HIV.^[9]

La fonction phosphonate possède des propriétés complexantes de cations métalliques divalents ou trivalents (**Figure I.6**).^[10] La famille des

composés bisphosphonés est utilisée notamment dans le traitement de l'ostéoporose (**Figure I.5**)^[11] ou pour traiter des intoxications par des métaux tels que le fer, l'aluminium ou les lanthanides.^[12]

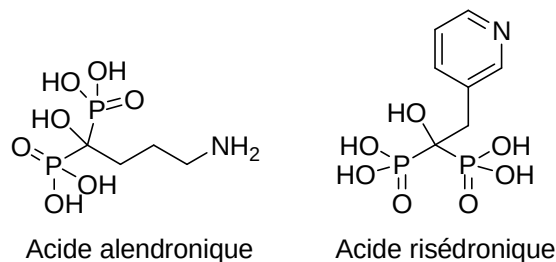


Figure I.5 Exemples de composés bisphosphonés utilisés dans le traitement de l'ostéoporose.

I.5 Macromolécules et chimie supramoléculaire

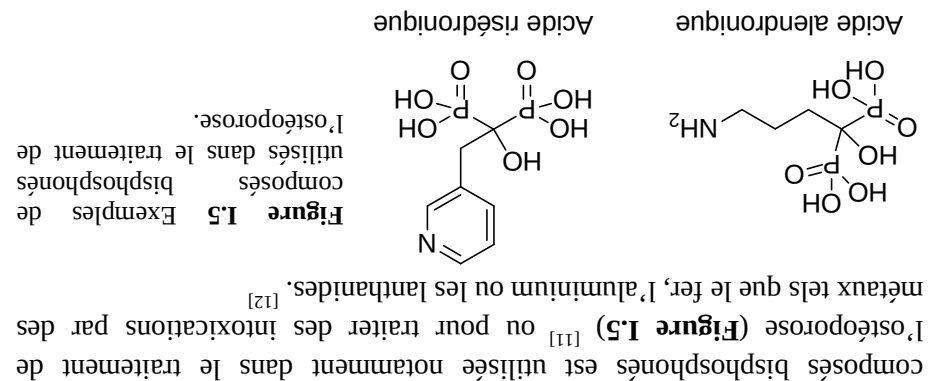
La fonction phosphonate peut être ajoutée à des macrocycles, *via* l'insertion d'un bras fonctionnalisé, pour augmenter leur pouvoir complexant ou pour complexer un second cation métallique. Dans le domaine de la médecine^[13], ce principe est utilisé pour des agents ciblant osseux pour l'imagerie ou le traitement médical (cas des analogues phosphonés de l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique ou DOTA^[14]) ou dans le cas plus général des agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (cas de cages semi-ouvertes basées sur des pyridines^[15] ou fermées avec des 1,4,7-triazacyclononanes substitués^[16]) (**Figure I.7**). Dans ces derniers cas, le ou les bras phosphoné(s) permet(tent) de diminuer les risques de relargage de métaux lourds et toxiques, comme le Gd(III), dans le corps humain.

Ces structures peuvent aussi extraire, séparer ou adsorber des ions métalliques d'une solution, ou être utilisées pour le transport dans les membranes (**Figure I.7**).^[17] L'exemple de résorcinarènes possédant des bras terminés par des ligands de type CMP(O) illustre ce principe et ces structures permettent de séparer les actinides d'autres éléments contenus dans des résidus nucléaires à retraiter (**Figure I.7**).^[18] D'autres composés sont capables de piéger des cations ou anions organiques, comme le NAD⁺ ou les picrates.^[19]

Ces structures peuvent aussi extraire, séparer ou adsorber des ions métalliques d'une solution, ou être utilisées pour le transport dans les membranes (**Figure I.7**).^[17] L'exemple de résorcinarènes possédant des bras terminés par des ligands de type CMP(O) illustre ce principe et ces structures permettent de séparer les actinides d'autres éléments contenus dans des résidus nucléaires à retraiter (**Figure I.7**).^[18] D'autres composés sont capables de piéger des cations ou anions organiques, comme le NAD⁺ ou les picrates.^[19]

La fonction phosphonate peut être ajoutée à des macrocycles, *via* l'insertion d'un bras fonctionnalisé, pour augmenter leur pouvoir complexant ou pour complexer un second cation métallique. Dans le domaine de la médecine^[13], ce principe est utilisé pour des agents ciblant osseux pour l'imagerie ou le traitement médical (cas des analogues phosphonés de l'acide 1,4,7,10-tétraazacyclododécane-1,4,7,10-tétraacétique ou DOTA^[14]) ou dans le cas plus général des agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique (cas de cages semi-ouvertes basées sur des pyridines^[15] ou fermées avec des 1,4,7-triazacyclononanes substitués^[16]) (**Figure I.7**). Dans ces derniers cas, le ou les bras phosphoné(s) permet(tent) de diminuer les risques de relargage de métaux lourds et toxiques, comme le Gd(III), dans le corps humain.

I.5 Macromolécules et chimie supramoléculaire



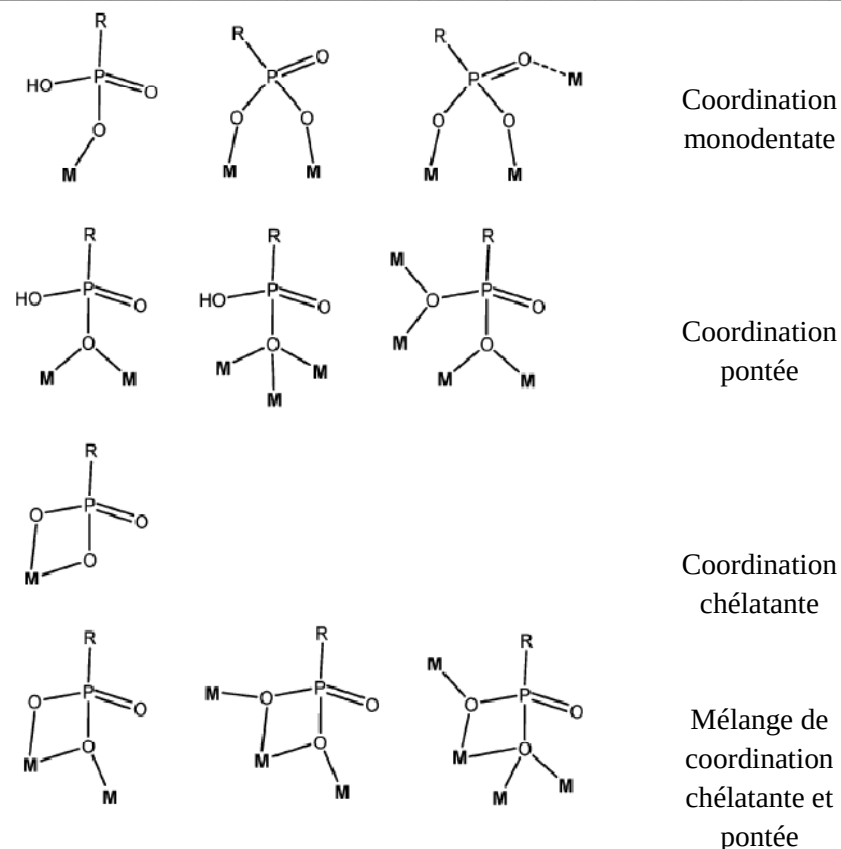
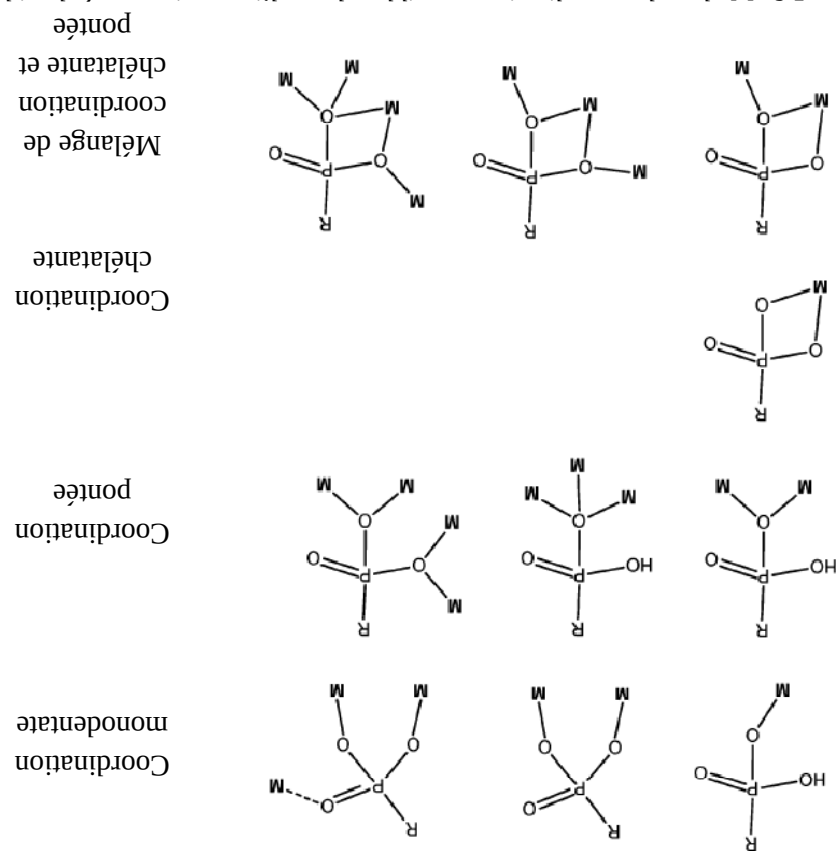


Figure I.6 Modes de coordination possibles lors d'interactions métal-acide phosphonique.

Le groupement phosphonate peut aussi servir de lien entre différentes entités supramoléculaires soit à l'aide de liaisons hydrogène avec un ester phosphonique,^[20] soit par des interactions ioniques avec les sels de l'acide phosphonique^[21], soit par interaction avec des cations métalliques^[22] (**Figure I.8**).

Le groupement phosphonate peut aussi servir de lien entre différentes entités supramoléculaires soit à l'aide de liaisons hydrogène avec un ester phosphonique,^[20] soit par des interactions ioniques avec les sels de l'acide phosphonique^[21], soit par interaction avec des cations métalliques^[22] (**Figure I.8**).

Figure I.6 Modes de coordination possibles lors d'interactions métal-acide phosphonique.



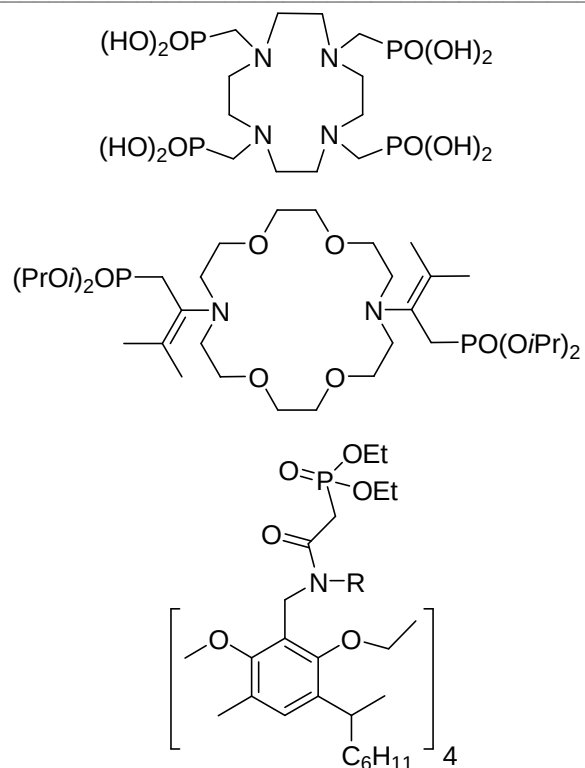


Figure I.7 Quelques exemples de macrocycles comportant des bras terminés par des fonctions phosphonates.

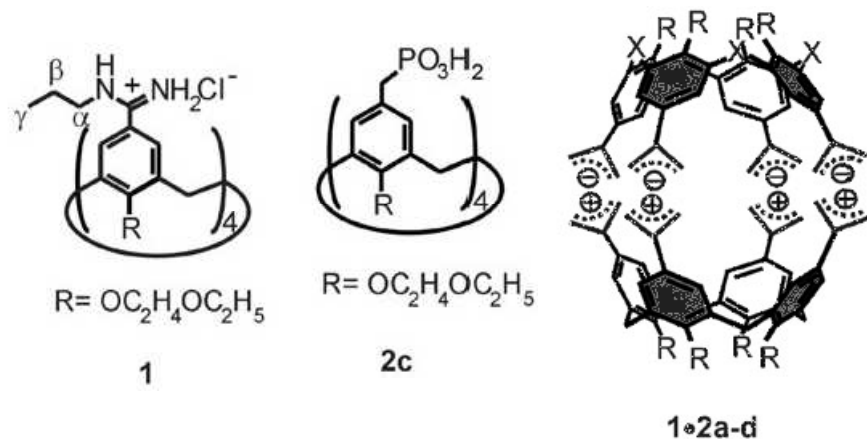


Figure I.8 Exemple de deux entités supramoléculaires reliées par des interactions ioniques entre un sel d'acide phosphonique et une entité ionique complémentaire.

Figure I.8 Exemple de deux entités supramoléculaires reliées par des interactions ioniques entre un sel d'acide phosphonique et une entité ionique complémentaire.

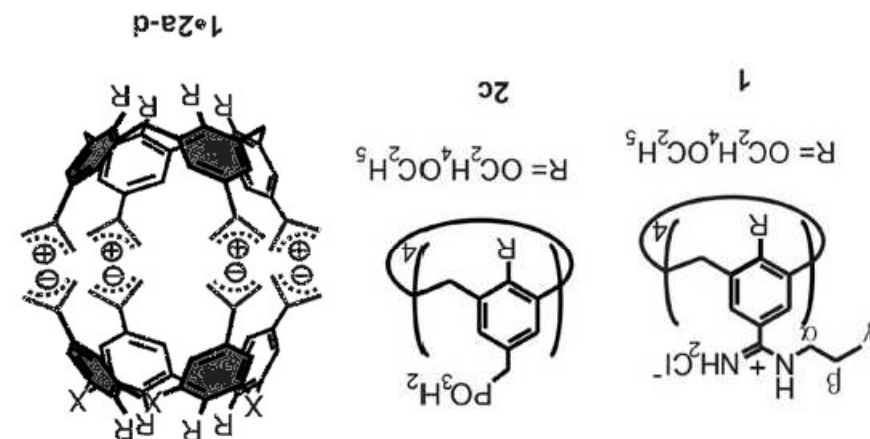
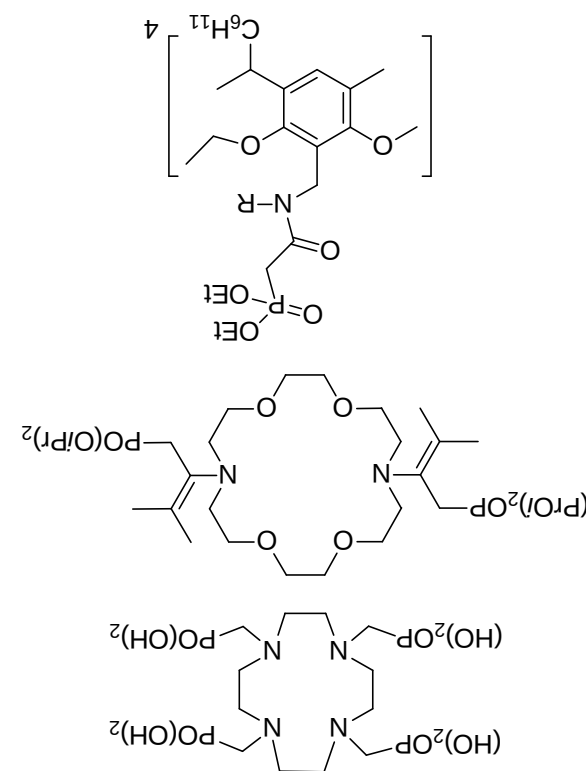


Figure I.7 Quelques exemples de macrocycles comportant des bras terminés par des fonctions phosphonates.



I.6 Chimie des polymères et des matériaux

Des monomères comportant des esters phosphoniques en présence de cations métalliques peuvent s'autoassembler pour la construction de polymères comportant plusieurs cœurs métalliques.^[23] Des polymères phosphonés non métalliques peuvent constituer des résines absorbantes de métaux lourds^[24] ou des adhésifs dans le domaine dentaire.^[25] Le phosphonate peut être aussi utilisé comme fonction d'accrochage sur des surfaces métalliques pour fixer des polymères ou des linkers ; il peut être fonctionnalisé par des enzymes ou des substrats, pour la création de biomatériaux ou de biosenseurs.^[26] Le dépôt de films de polymères phosphonés sur des surfaces métalliques, comme de l'acier galvanisé, permet de réduire la corrosion du métal.^[27] Dans le cas des équipements industriels, il est aussi possible d'ajouter à l'eau de petites molécules multiphosphonées inhibitrices de la corrosion.^[28] De plus l'ajout de monomères phosphonés au sein de polyoléfines ou de polystyrènes donne aux polymères des propriétés de retardant de flamme (**Figure I.9**).^[29] Enfin, des films de polyphénylsulfonates phosphonés, comme membranes échangeuses de protons, se révèlent être des matériaux prometteurs dans le développement de piles à combustible.^[30]

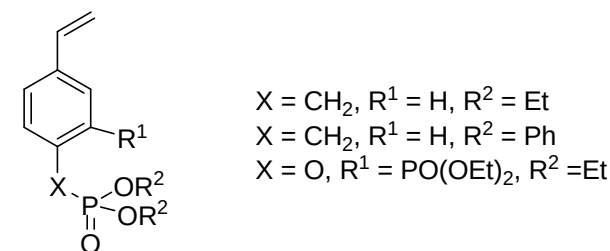


Figure I.9 .Exemples de comonomères phosphonés pour la copolymérisation avec le styrène (propriété de retardant de flamme).

Comme précédemment, en chimie des polymères ou chimie supramoléculaire, les cations métalliques sont utilisés pour rassembler et structurer différents éléments comportant des acides phosphoniques: des structures hybrides 2D ou 3D peuvent être ainsi formées.^[31] Les phosphonates de zirconium forment des structures lamellaires.^[32] Les cations divalents tels que Cu(II), Mn (II), Pb(II) et Sn(II) peuvent donner soit des structures 3D ouvertes, soit 2D selon la géométrie de l'élément

I.6 Chimie des polymères et des matériaux

Des monomères comportant des esters phosphoniques en présence de cations métalliques peuvent s'autoassembler pour la construction de polymères comportant plusieurs cœurs métalliques.^[23] Des polymères phosphonés non métalliques peuvent constituer des résines absorbantes de métaux lourds^[24] ou des adhésifs dans le domaine dentaire.^[25] Le phosphonate peut être aussi utilisé comme fonction d'accrochage sur des surfaces métalliques pour fixer des polymères ou des linkers ; il peut être fonctionnalisé par des enzymes ou des substrats, pour la création de biomatériaux ou de biosenseurs.^[26] Le dépôt de films de polymères phosphonés sur des surfaces métalliques, comme de l'acier galvanisé, permet de réduire la corrosion du métal.^[27] Dans le cas des équipements industriels, il est aussi possible d'ajouter à l'eau de petites molécules multiphosphonées inhibitrices de la corrosion.^[28] De plus l'ajout de monomères phosphonés au sein de polyoléfines ou de polystyrènes donne aux polymères des propriétés de retardant de flamme (**Figure I.9**).^[29] Enfin, des films de polyphénylsulfonates phosphonés, comme membranes échangeuses de protons, se révèlent être des matériaux prometteurs dans le développement de piles à combustible.^[30]

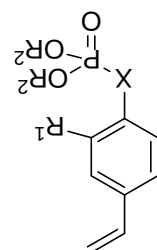


Figure I.9 .Exemples de comonomères phosphonés pour la copolymérisation avec le styrène (propriété de retardant de flamme).

Comme précédemment, en chimie des polymères ou chimie supramoléculaire, les cations métalliques sont utilisés pour rassembler et structurer différents éléments comportant des acides phosphoniques: des structures hybrides 2D ou 3D peuvent être ainsi formées.^[31] Les phosphonates de zirconium forment des structures lamellaires.^[32] Les cations divalents tels que Cu(II), Mn (II), Pb(II) et Sn(II) peuvent donner soit des structures 3D ouvertes, soit 2D selon la géométrie de l'élément

organique structurant et la géométrie de coordination autour du métal.^[33] Notons que les dialkylphosphonates sont les précurseurs des acides phosphoniques et peuvent être utilisés lors d'un procédé de cohydrolyse-condensation permettant l'accès direct aux matériaux hybrides^[34].

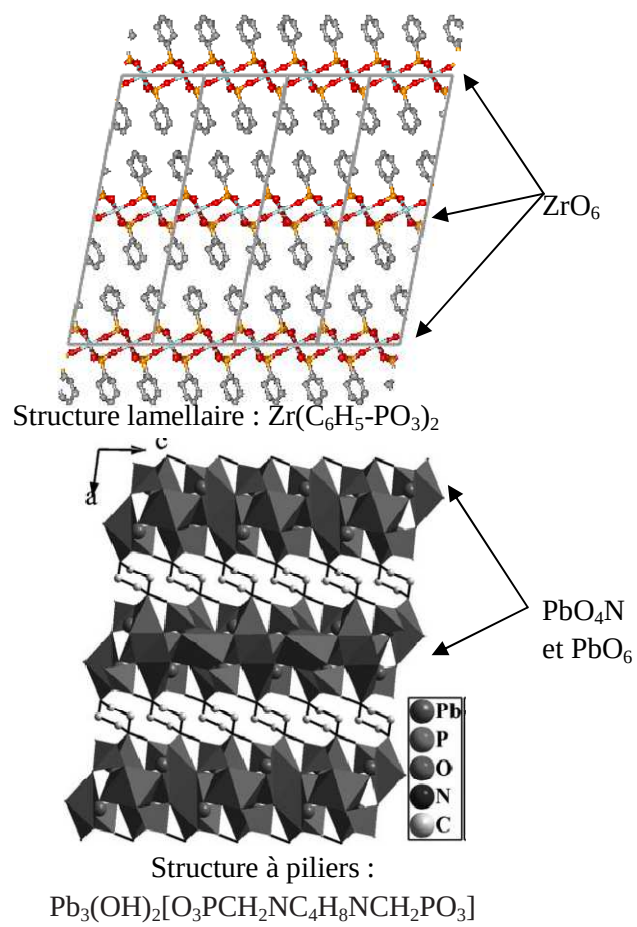


Figure I.10 Exemple de deux structures différentes de MOF (Metal Organic Framework) construits à partir de phosphonates métalliques.

Cette introduction illustre la richesse de la chimie des phosphonates au travers d'une grande diversité d'applications. Notre thèse a pour ambition d'apporter une nouvelle pierre à cet édifice.

organique structurant et la géométrie de coordination autour du métal.^[33] Notons que les dialkylphosphonates sont les précurseurs des acides phosphoniques et peuvent être utilisés lors d'un procédé de cohydrolyse-condensation permettant l'accès direct aux matériaux hybrides^[34].

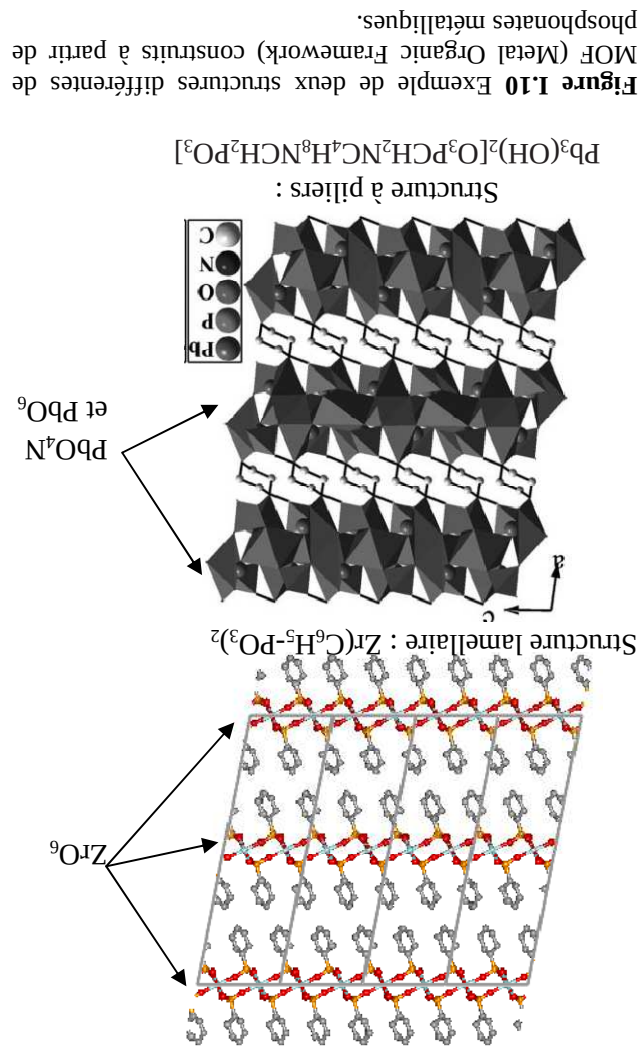


Figure I.10 Exemple de deux structures différentes de MOF (Metal Organic Framework) construits à partir de phosphonates métalliques.

Cette introduction illustre la richesse de la chimie des phosphonates au travers d'une grande diversité d'applications. Notre thèse a pour ambition d'apporter une nouvelle pierre à cet édifice.

1.7 Références bibliographiques

- [1] Horiguchi, M.; Kandatsu, M. *Nature* **1959**, 184, suppl.12, 901-902.
- [2] Kittrege, J.S.; Roberts, E.; Simonsen, D.G. *Biochem.* **1962**, 1, 624-628.
- [3] (a) Retcalf, W.W.; van der Donk, W.A. *Annal. Rev. Biochem.* **2009**, 78, 65-94. (b) Kukhar, V.P.; Hudson, H.R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids, Chemistry and biological activity*, Wiley, 2000, 1-31.
- [4] Guest, G.; Grant, B. *Biol. Rev.* **1991**, 66, 159-187.
- [5] Prasad G.S.; Manjunath, M.; Reddy, K.R.K.K.; Reddy, O.V.S.; Reddy, C.S. *Arkivoc* **2006**, 128-135.
- [6] Milolajczyk, M.; Balczewski, P. *New Aspects in Phosphorus Chemistry II, Topics in Current Chemistry*, Springer, **2003**, 223/2003, 161-214.
- [7] (a) Dieltiens, N.; Stevens, C.V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3, 465-468. (b) Liu, X.-H.; Weng, J.-Q.; Tan, C.-X.; Pan, L.; Wang, B.-L.; Li, Z.-M. *Asian J. Chem.* **2011**, 23, 9, 4031-4036. (c) Alcaïne, A.; Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero T.; Herrera, R.P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2777-2783. (d) Nadydenova, E.D.; Todorov, P.T.; Troev, K.D. *Amino Acids* **2010**, 38, 23-30.
- [8] De Clercq, E. *Antiviral Res.* **2007**, 75, 1-13.
- [9] Chiacchio, U.; Iannazo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Romeo, G.; Rescigina, A.; Saglimbeni, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 955-959.
- [10] (a) Mao, J.-G.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1493-1520. (b) Mikulski, C.M.; Henry, W.; Pytlewski, L.L.; Karayannis, N.M. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1978**, 40, 769-772. (c) Lees, A.M.J.; Kresinski, R.A.; Platt, A.W.G. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1457-1463.
- [11] Kashemirov, B.A.; Bala, J.L.F.; Chen, X.; Ebetino, F. H.; Xia, Z.; Russell, R.G.G.; Coxon, F.P.; Roelofs, A.J.; Rogers, M. J.; McKenna, C.E. *Bioconjugate Chem.*, **2008**, 19, 12, 2308-2310.
- [12] (a) Bailly, T.; Burgada, R.T.; Prangé, T.; Lecouvey, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 189-192. (b) Xu, G.; Yang, C.; Liu, B.; Wu, X.; Xie Y. *Heteroat. Chem.* **2004**, 15, 3, 251-257.
- [13] Galezowska, J.; Gumienna-Kontecka, E. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 1-48.

1.7 Références bibliographiques

- [1] Horiguchi, M.; Kandatsu, M. *Nature* **1959**, 184, suppl.12, 901-902.
- [2] Kittrege, J.S.; Roberts, E.; Simonsen, D.G. *Biochem.* **1962**, 1, 624-628.
- [3] (a) Retcalf, W.W.; van der Donk, W.A. *Annal. Rev. Biochem.* **2009**, 78, 65-94. (b) Kukhar, V.P.; Hudson, H.R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids, Chemistry and biological activity*, Wiley, 2000, 1-31.
- [4] Guest, G.; Grant, B. *Biol. Rev.* **1991**, 66, 159-187.
- [5] Prasad G.S.; Manjunath, M.; Reddy, K.R.K.K.; Reddy, O.V.S.; Reddy, C.S. *Arkivoc* **2006**, 128-135.
- [6] Milolajczyk, M.; Balczewski, P. *New Aspects in Phosphorus Chemistry II, Topics in Current Chemistry*, Springer, **2003**, 223/2003, 161-214.
- [7] (a) Dieltiens, N.; Stevens, C.V. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3, 465-468. (b) Liu, X.-H.; Weng, J.-Q.; Tan, C.-X.; Pan, L.; Wang, B.-L.; Li, Z.-M. *Asian J. Chem.* **2011**, 23, 9, 4031-4036. (c) Alcaïne, A.; Marqués-López, E.; Merino, P.; Tejero T.; Herrera, R.P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2777-2783. (d) Nadydenova, E.D.; Todorov, P.T.; Troev, K.D. *Amino Acids* **2010**, 38, 23-30.
- [8] De Clercq, E. *Antiviral Res.* **2007**, 75, 1-13.
- [9] Chiacchio, U.; Iannazo, D.; Piperno, A.; Romeo, R.; Romeo, G.; Rescigina, A.; Saglimbeni, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 955-959.
- [10] (a) Mao, J.-G.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1493-1520. (b) Mikulski, C.M.; Henry, W.; Pytlewski, L.L.; Karayannis, N.M. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1978**, 40, 769-772. (c) Lees, A.M.J.; Kresinski, R.A.; Platt, A.W.G. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1457-1463.
- [11] Kashemirov, B.A.; Bala, J.L.F.; Chen, X.; Ebetino, F. H.; Xia, Z.; Russell, R.G.G.; Coxon, F.P.; Roelofs, A.J.; Rogers, M. J.; McKenna, C.E. *Bioconjugate Chem.*, **2008**, 19, 12, 2308-2310.
- [12] (a) Bailly, T.; Burgada, R.T.; Prangé, T.; Lecouvey, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 189-192. (b) Xu, G.; Yang, C.; Liu, B.; Wu, X.; Xie Y. *Heteroat. Chem.* **2004**, 15, 3, 251-257.
- [13] Galezowska, J.; Gumienna-Kontecka, E. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 1-48.

- [14] (a) Kubíček, V.; Rudovský, J.; Kotek, J.; Hermann, P.; Vander Elst, L.; Muller, R.N.; Kolar, Z.I.; Wolterbeek, H.Th.; Peters, J.A.; Lukeš, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 47, 16478-16485. (b) Aime, S.; Botta, M.; Garino, E.; Crich, S.G.; Giovenzana, G.; Pagliarin, R.; Palmisano, G.; Sisti, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *14*, 2609-2617. (c) Sherry, A.D. *J. Alloy Compd.* **1997**, *249*, 153-157.
- [15] Aime, S.; Botta, M.; Frullano, L.; Crich, S.G.; Giovenzana, G.; Pagliarin, R.; Palmisano, G.; Sirtori, F.R.; Sisti, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4017-4024. (b) Mato-Iglesias, M.; Balogh, E.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, E.; de Blas, A.; Rodríguez Blas, T. *Dalton Trans.* **2006**, 5404-5415.
- [16] Tei, L.; Blake, A.J.; Wilson, C.; Schröder, M. *Dalton Trans.* **2004**, 1945-1952.
- [17] (a) Talanova, G.G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3550-3565. (b) Lukes, I.; Kotek, J.; Vojtíšek, P. *Hermann Coord. Chem. Rev.* **2001**, *216-217*, 287-312.
- [18] Boerrigter, H.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7148-7155.
- [19] (a) Khusainovaa, N.G.; Rybakova, S.M.; Safina, D.A.; Krivolapovb, D.B.; Litvinovb, I.A. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2008**, *634*, 1836-1838. (b) Fokkens, M.; Jasper, C.; Schrader, T.; Koziol, F.; Ochsenfeld, C.; Polkowska, J.; Lobert, M.; Kahlert, B.; Klärner, F.-G. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 477 – 494. (c) Talbiersky, P.; Bastkowski, F.; Klärner, F.-G.; Schrader, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 30, 9824-9828.
- [20] Hoffmann, M.; Konitz, A.; Sikorski, A.; Lesińska, U.; Bocheńska, M. *J. Inclusion Phen. & Macrocyclic Chem.* **2003**, *47*, 137-142.
- [21] Corbellini, F.; van Leeuwen, F.W.B.; Beijleveld, H.; Kooijman, H.; Spek, A.L.; Verboom, W.; Crego-Calama, M.; Reinhoudt, D.N. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 243-248.
- [22] Chauvin, A.-S.; Comby, S.; Baud, M.; De Piano, C.; Duhot, C.; Bünzli, J.-C. *G. Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10687-10696.
- [23] Man, S.P.; Buchaca, D.M. B.; Esan, F.; Motevalli, M.; Wilson, J.; Sullivan, A. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 14, 5328-5337.
- [24] (a) Ferrah, N.; Abderrahim, O.; Didi, M.A.; Villemin, D.; *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2011**, 289:721-730. (b) Abderrahim, O.; Didi, M.A.; Villemin D. *Anal. Lett.*, **2009**, *42*, 1233-1244.

- [14] (a) Kubíček, V.; Rudovský, J.; Kotek, J.; Hermann, P.; Vander Elst, L.; Muller, R.N.; Kolar, Z.I.; Wolterbeek, H.Th.; Peters, J.A.; Lukeš, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 47, 16478-16485. (b) Aime, S.; Botta, M.; Garino, E.; Crich, S.G.; Giovenzana, G.; Pagliarin, R.; Palmisano, G.; Sisti, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *14*, 2609-2617. (c) Sherry, A.D. *J. Alloy Compd.* **1997**, *249*, 153-157.
- [15] Aime, S.; Botta, M.; Frullano, L.; Crich, S.G.; Giovenzana, G.; Pagliarin, R.; Palmisano, G.; Sirtori, F.R.; Sisti, M. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4017-4024. (b) Mato-Iglesias, M.; Balogh, E.; Platas-Iglesias, C.; Tóth, E.; de Blas, A.; Rodríguez Blas, T. *Dalton Trans.* **2006**, 5404-5415.
- [16] Tei, L.; Blake, A.J.; Wilson, C.; Schröder, M. *Dalton Trans.* **2004**, 1945-1952.
- [17] (a) Talanova, G.G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *39*, 3550-3565. (b) Lukes, I.; Kotek, J.; Vojtíšek, P. *Hermann Coord. Chem. Rev.* **2001**, *216-217*, 287-312.
- [18] Boerrigter, H.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7148-7155.
- [19] (a) Khusainovaa, N.G.; Rybakova, S.M.; Safina, D.A.; Krivolapovb, D.B.; Litvinovb, I.A. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2008**, *634*, 1836-1838. (b) Fokkens, M.; Jasper, C.; Schrader, T.; Koziol, F.; Ochsenfeld, C.; Polkowska, J.; Lobert, M.; Kahlert, B.; Klärner, F.-G. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 477 – 494. (c) Talbiersky, P.; Bastkowski, F.; Klärner, F.-G.; Schrader, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 30, 9824-9828.
- [20] Hoffmann, M.; Konitz, A.; Sikorski, A.; Lesińska, U.; Bocheńska, M. *J. Inclusion Phen. & Macrocyclic Chem.* **2003**, *47*, 137-142.
- [21] Corbellini, F.; van Leeuwen, F.W.B.; Beijleveld, H.; Kooijman, H.; Spek, A.L.; Verboom, W.; Crego-Calama, M.; Reinhoudt, D.N. *New J. Chem.* **2005**, *29*, 243-248.
- [22] Chauvin, A.-S.; Comby, S.; Baud, M.; De Piano, C.; Duhot, C.; Bünzli, J.-C. *G. Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 10687-10696.
- [23] Man, S.P.; Buchaca, D.M. B.; Esan, F.; Motevalli, M.; Wilson, J.; Sullivan, A. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 14, 5328-5337.
- [24] (a) Ferrah, N.; Abderrahim, O.; Didi, M.A.; Villemin, D.; *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2011**, 289:721-730. (b) Abderrahim, O.; Didi, M.A.; Villemin D. *Anal. Lett.*, **2009**, *42*, 1233-1244.

- [25] Anbar M.; Farley E.P. *J. Dent. Res.* **1974**, 53, 879-888.
- [26] (a) Zoulalian, V.; Zürcher, S.; Toscati, S.; Textor, M.; Monge, S.; Robin, J.-J. *Langmuir* **2010**, 26, 74. (b) Georgelin, T.; Moreau, B.; Bar, N.; Villemin, D.; Cabuil, V.; Horner, O. *Sens. Actuators B* 2008, 134, 451-454.
- [27] David, G.; Ortega, E.; Chougrani, K.; Monseri, A.; Boutevin, B. *React. Funct. Polym.* **2011**, 71, 599-606.
- [28] Amar, H.; Benzakour, J.; Derja, A.; Villemin, D.; Moreau, B.; Braisaz, T. *Appl. Surf. Sc.* **2006**, 252, 6162-6172.
- [29] (a) Sander, M. *J. Macromol. Sc.* **1968**, C2, 1-26 and 57-72. (b) Dumitrascu, A.; Howell, B.A. *Polym. Degrad. Stab.* **2011**, 96, 342-349.
- [30] Parcerro, E.; Herrera, R.; Nunes, S.P. *J. Membrane Sc.* **2006**, 285, 206-213.
- [31] Maillet, C.; Janvier, P.; Bertrand, M.-J.; Praveen, T.; Bujoli, B. *Hybrid Organic-Inorganic Materials Based on Organophosphorus Derivatives*; Springer: Berlin/Heidelberg, **2004**; p 232.
- [32] Clearfield, A. *Comments Inorg. Chem.* **1990**, 10, 2&3, 89-128
- [33] (a) Konar, S.; Zoh, J.; Prosvirin, A.V.; Dunbar, K.B.; Clearfield, A.B. *Inorg. Chem.* **2007**, 46, 5229-5236. (b) Zhang, J.; Li, J.; Sun, Z.-G.; Zhao, Y.; Zhu, Y.-Y.; Zhang, N.; Liu, L.; Lu, X. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2008**, 634, 2628-2633.
- [34] (a) Feng, S.H.; Chen, J.S.; Schi, Z. *The proceedings of the seventh international symposium of hydrothermal reactions, Hydrothermal reactions and techniques*, World Scientific Publishing, Co. Ltd, Singapour, **2003**. (b) Jaffres, P.-A.; Caignaert, V. ; Villemin D. *Chem. Commun.* **1999**, 1997-1998.
- [34] (a) Feng, S.H.; Chen, J.S.; Schi, Z. *The proceedings of the seventh international symposium of hydrothermal reactions, Hydrothermal reactions and techniques*, World Scientific Publishing, Co. Ltd, Singapour, **2003**. (b) Jaffres, P.-A.; Caignaert, V. ; Villemin D. *Chem. Commun.* **1999**, 1997-1998.

CHAPITRE II.

OBJECTIFS ET STRATEGIES

OBJECTIFS ET STRATEGIES

CHAPITRE II.

II.1 Contexte de recherche

II.1.a Dans le domaine de la méthodologie de synthèse de molécules phosphonées et de la chimie médicale

La réaction de Diels-Alder avec une entité phosphonée (diénophile ou diène) est étudiée depuis la fin des années 1990 au sein du laboratoire de chimie organique et médicale (CHOM) (**Figure II.1**).^[1] Le groupement phosphoné tout d'abord introduit sur le diénophile a été ensuite placé sur le diène en position 1, puis ce diène a été testé avec quelques diénophiles dans la réaction de Diels-Alder. Au cours des trois thèses précédentes dans le domaine, les limites de réactivité du diène phosphoné en position 1 dans la réaction de Diels-Alder n'ont pas été recherchées, de plus le groupement phosphoné n'a jamais été introduit sur le diène en position 2.

Notons aussi que certains produits phosphonés ont été sélectionnés et utilisés dans des tests biologiques. C'est le cas par exemple d'une série d'acides amino-*bis*-phosphoniques testés comme inhibiteurs potentiels de protéines liant la pénicilline dans le domaine des antibiotiques.^[2]

II.1.b Dans le domaine des polymères et des matériaux

Lors de précédents travaux au sein du laboratoire Chimie des matériaux inorganiques et organiques (CMAT), la préparation de copolymères alternés (acide maléique / diallylamine *N*-substituée par une chaîne alkyle) a été développée (**Figure II.2**).^[3] Ces polymères présentent des caractéristiques intéressantes, comme l'auto-organisation pour former un milieu confiné, mais non réticulé. De plus en modulant les conditions de pH, la nature de ces polymères peut être électriquement neutre (polymères zwitterioniques), ou chargée, positivement ou négativement (polymères au caractère amphiphile) (**Figure II.2**).

II.1 Contexte de recherche

II.1.a Dans le domaine de la méthodologie de synthèse de molécules phosphonées et de la chimie médicale

La réaction de Diels-Alder avec une entité phosphonée (diénophile ou diène) est étudiée depuis la fin des années 1990 au sein du laboratoire de chimie organique et médicale (CHOM) (**Figure II.1**).^[1] Le groupement phosphoné tout d'abord introduit sur le diénophile a été ensuite placé sur le diène en position 1, puis ce diène a été testé avec quelques diénophiles dans la réaction de Diels-Alder. Au cours des trois thèses précédentes dans le domaine, les limites de réactivité du diène phosphoné en position 1 dans la réaction de Diels-Alder n'ont pas été recherchées, de plus le groupement phosphoné n'a jamais été introduit sur le diène en position 2.

Notons aussi que certains produits phosphonés ont été sélectionnés et utilisés dans des tests biologiques. C'est le cas par exemple d'une série d'acides amino-*bis*-phosphoniques testés comme inhibiteurs potentiels de protéines liant la pénicilline dans le domaine des antibiotiques.^[2]

II.1.b Dans le domaine des polymères et des matériaux

Lors de précédents travaux au sein du laboratoire Chimie des matériaux inorganiques et organiques (CMAT), la préparation de copolymères alternés (acide maléique / diallylamine *N*-substituée par une chaîne alkyle) a été développée (**Figure II.2**).^[3] Ces polymères présentent des caractéristiques intéressantes, comme l'auto-organisation pour former un milieu confiné, mais non réticulé. De plus en modulant les conditions de pH, la nature de ces polymères peut être électriquement neutre (polymères zwitterioniques), ou chargée, positivement ou négativement (polymères au caractère amphiphile) (**Figure II.2**).

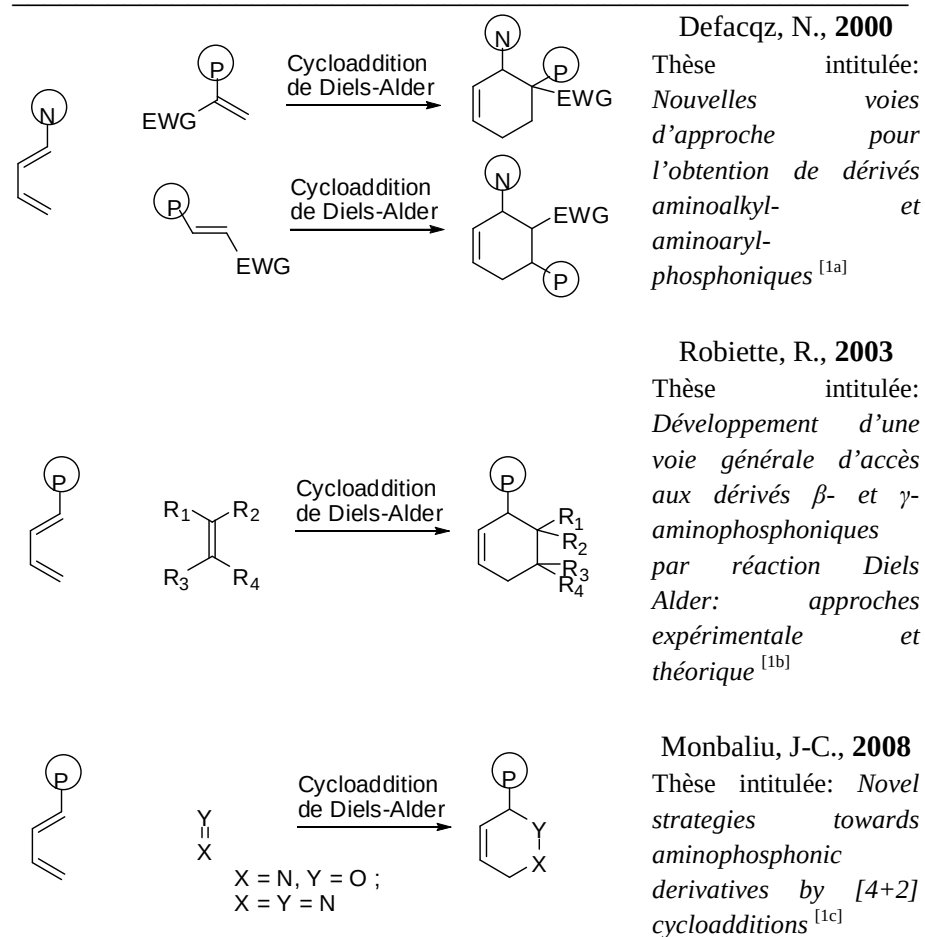


Figure II.1 Evolution des recherches dans le domaine de la chimie du phosphore au sein du laboratoire et plus particulièrement dans l'étude de la réaction de Diels-Alder avec un partenaire phosphoné.

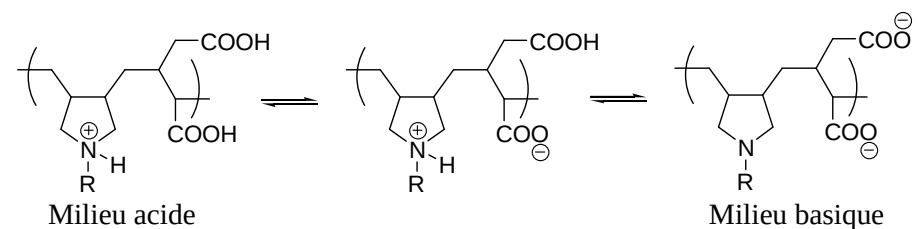
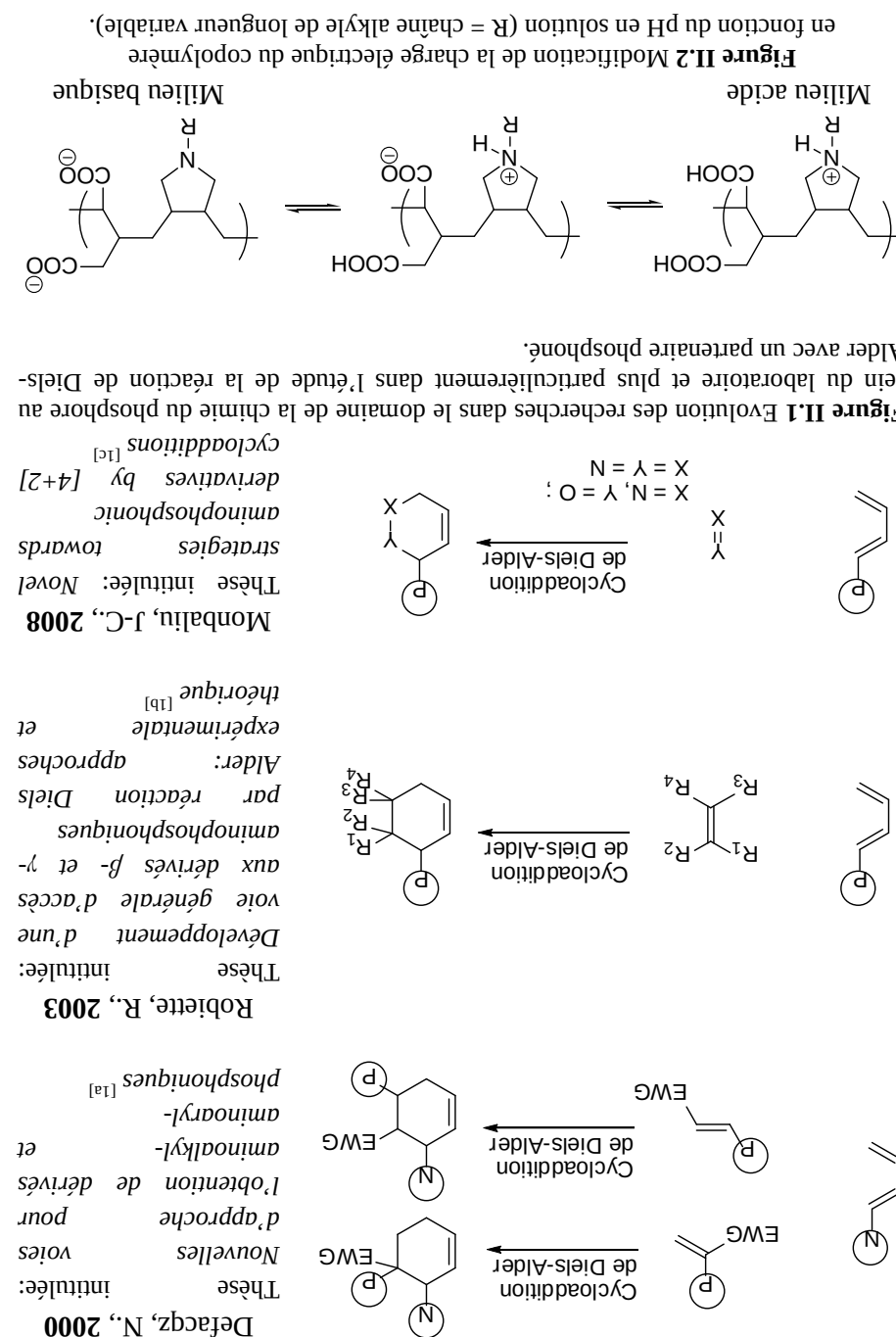


Figure II.2 Modification de la charge électrique du copolymère en fonction du pH en solution (R = chaîne alkyle de longueur variable).



La diffraction des rayons X a permis de déduire la structure probable des copolymères.^[3] En effet, le diffractogramme comporte aux angles $2\theta > 10^\circ$ un pic large, indiquant la nature amorphe de la matrice polymère à température ambiante, ainsi qu'un pic plus fin aux bas angles de diffraction $2\theta < 10^\circ$, démontrant la structure supramoléculaire de la matrice polymère. L'hypothèse d'une superstructure lamellaire a été déterminée par comparaison des diffractogrammes obtenus avec ceux décrits dans la littérature. Le réseau formé est organisé à l'échelle nanométrique mais conserve une certaine flexibilité. Cette superstructure est caractérisée à l'aide la distance de Bragg qui est proportionnelle à la longueur de la chaîne latérale alkyle R du motif diallylamine ($C_n = C_6, C_{12}$ ou C_{18}) (**Figure II.3**). De plus, la comparaison des diffractogrammes de différents homopolymères (de type pyrrolidine) avec différents copolymères et avec variation de la longueur de chaîne carbonée latérale permet de démontrer qu'à une même longueur de chaîne carbonée, les distances de Bragg sont similaires entre homopolymère et copolymère. L'augmentation de la distance de Bragg causée par l'ajout d'unités acide maléique dans le copolymère est compensée par une diminution de la distance de Bragg due à un arrangement plus compact des chaînes alkyles occupant un espace plus petit que celui occupé par les chaînes alkyles dans les homopolymères. On peut donc émettre l'hypothèse que les chaînes alkyles de différentes molécules de polymères interagissent entre elles à l'aide d'interactions de type van der Waals formant ainsi un environnement hydrophobe au sein de la superstructure polymère. Des études de viscosimétrie ainsi que l'étude du comportement thermique (TGA et DSC) des matrices Copo C_n ont été auparavant déterminées.^[3]

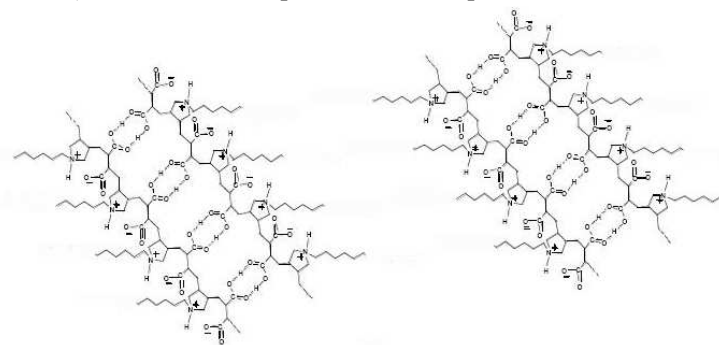
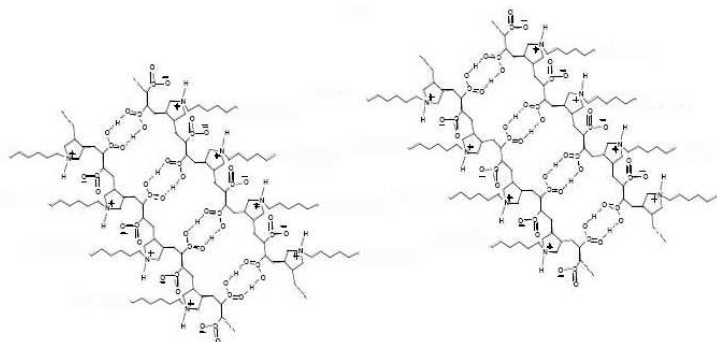


Figure II.3 Structure hypothétique du polymère Copo C_6 -H ($R = C_6H_{13}$).

Figure II.3 Structure hypothétique du polymère Copo C_6 -H ($R = C_6H_{13}$).



La diffraction des rayons X a permis de déduire la structure probable des copolymères.^[3] En effet, le diffractogramme comporte aux angles $2\theta > 10^\circ$ un pic large, indiquant la nature amorphe de la matrice polymère à température ambiante, ainsi qu'un pic plus fin aux bas angles de diffraction $2\theta < 10^\circ$, démontrant la structure supramoléculaire de la matrice polymère. L'hypothèse d'une superstructure lamellaire a été déterminée par comparaison des diffractogrammes obtenus avec ceux décrits dans la littérature. Le réseau formé est organisé à l'échelle nanométrique mais conserve une certaine flexibilité. Cette superstructure est caractérisée à l'aide la distance de Bragg qui est proportionnelle à la longueur de la chaîne latérale alkyle R du motif diallylamine ($C_n = C_6, C_{12}$ ou C_{18}) (**Figure II.3**). De plus, la comparaison des diffractogrammes de différents homopolymères (de type pyrrolidine) avec différents copolymères et avec variation de la longueur de chaîne carbonée latérale permet de démontrer qu'à une même longueur de chaîne carbonée, les distances de Bragg sont similaires entre homopolymère et copolymère. L'augmentation de la distance de Bragg causée par l'ajout d'unités acide maléique dans le copolymère est compensée par une diminution de la distance de Bragg due à un arrangement plus compact des chaînes alkyles occupant un espace plus petit que celui occupé par les chaînes alkyles dans les homopolymères. On peut donc émettre l'hypothèse que les chaînes alkyles de différentes molécules de polymères interagissent entre elles à l'aide d'interactions de type van der Waals formant ainsi un environnement hydrophobe au sein de la superstructure polymère. Des études de viscosimétrie ainsi que l'étude du comportement thermique (TGA et DSC) des matrices Copo C_n ont été auparavant déterminées.^[3]

carbonée crée au sein du polymère un environnement hydrophobe et d'éventuelles interactions de type van der Waals avec un invité inséré peuvent être envisagées. Concernant le choix de l'espèce invitée, celle-ci doit donc respecter certains critères de compatibilité avec la matrice polymère hôte. Pour pouvoir être inséré au sein de la matrice, l'espèce invitée doit posséder une taille inférieure à une dizaine de nanomètre sans risquer de détruire totalement la structure du polymère. L'espèce invitée doit être soluble dans des solvants polaires organiques (comme les alcools) ou dans l'eau pour avoir une dissolution possible de l'invité et de la matrice hôte en solution. L'invité doit posséder des fonctions capables de créer des liaisons non covalentes complémentaires aux fonctions appartenant à la matrice polymère (liaisons hydrogène, ioniques ou de type van Der Waals) et être électriquement complémentaire à la matrice hôte. Le pH en solution, et donc la nature électrique du polymère, détermine la charge électrique de l'invité à insérer pour avoir complémentarité des charges électriques de l'hôte et de l'invité. Dans le cas d'une matrice zwitterionique, l'espèce invitée doit être neutre tandis que dans le cas d'une matrice amphiphile l'espèce invitée sera chargée (anion ou cation selon le pH). Dans le but précis de complémentarité des fonctions donneuses et acceptuses de liaisons non covalentes entre l'hôte et l'invité, l'introduction d'une fonction phosphonate sur la molécule invitée apparaît comme particulièrement intéressante. En effet, selon l'état de cette fonction (acide phosphonique ou ester phosphonique), différentes propriétés peuvent être modulées. Les esters phosphoniques, solubles dans des solvants organiques polaires, peuvent être déalkylés donnant accès au groupement acide phosphonique, qui quand à lui est totalement soluble dans l'eau. L'acide phosphonique possédant deux pKa (par exemple, dans le cas de l'acide méthylphosphonique: $pK_a = 2.12$ et 7.29) peut, selon la modification du pH, donner accès à trois formes différentes: sa forme neutre, une forme monochargée négativement ou une forme deux fois chargée négativement. De plus, comme démontré précédemment dans diverses applications (cf. chap. I), les acides phosphoniques, ainsi que les esters phosphoniques apparaissent comme des fonctions chélatantes de cations métalliques divalents ou trivalents. L'ajout d'un cation métallique à l'espèce invitée permettrait d'accéder à de nouvelles propriétés relatives au cation métallique telles que la luminescence (cas des complexes de lanthanides), des propriétés de photochromisme ou de

carbonée crée au sein du polymère un environnement hydrophobe et d'éventuelles interactions de type van der Waals avec un invité inséré peuvent être envisagées. Concernant le choix de l'espèce invitée, celle-ci doit donc respecter certains critères de compatibilité avec la matrice polymère hôte. Pour pouvoir être inséré au sein de la matrice, l'espèce invitée doit posséder une taille inférieure à une dizaine de nanomètre sans risquer de déstructurer totalement la structure du polymère. L'espèce invitée doit être soluble dans des solvants polaires organiques (comme les alcools) ou dans l'eau pour avoir une dissolution possible de l'invité et de la matrice hôte en solution. L'invité doit posséder des fonctions capables de créer des liaisons non covalentes complémentaires aux fonctions appartenant à la matrice polymère (liaisons hydrogène, ioniques ou de type van Der Waals) et être électriquement complémentaire à la matrice hôte. Le pH en solution, et donc la nature électrique du polymère, détermine la charge électrique de l'invité à insérer pour avoir complémentarité des charges électriques de l'hôte et de l'invité. Dans le cas d'une matrice zwitterionique, l'espèce invitée doit être neutre tandis que dans le cas d'une matrice amphiphile l'espèce invitée sera chargée (anion ou cation selon le pH). Dans le but précis de complémentarité des fonctions donneuses et acceptuses de liaisons non covalentes entre l'hôte et l'invité, l'introduction d'une fonction phosphonate sur la molécule invitée apparaît comme particulièrement intéressante. En effet, selon l'état de cette fonction (acide phosphonique ou ester phosphonique), différentes propriétés peuvent être modulées. Les esters phosphoniques, solubles dans des solvants organiques polaires, peuvent être déalkylés donnant accès au groupement acide phosphonique, qui quand à lui est totalement soluble dans l'eau. L'acide phosphonique possédant deux pKa (par exemple, dans le cas de l'acide méthylphosphonique: $pK_a = 2.12$ et 7.29) peut, selon la modification du pH, donner accès à trois formes différentes: sa forme neutre, une forme monochargée négativement ou une forme deux fois chargée négativement. De plus, comme démontré précédemment dans diverses applications (cf. chap. I), les acides phosphoniques, ainsi que les esters phosphoniques apparaissent comme des fonctions chélatantes de cations métalliques divalents ou trivalents. L'ajout d'un cation métallique à l'espèce invitée permettrait d'accéder à de nouvelles propriétés relatives au cation métallique telles que la luminescence (cas des complexes de lanthanides), des propriétés de photochromisme ou de

transition de spin (cas des complexes de Fe(II)), permettant la création de matériaux dits « hybrides » (MOF).

Au vu des propriétés intrinsèques à la fonction phosphonate, il est donc nécessaire dans un premier temps de développer de nouvelles méthodologies de synthèse de produits phosphonés et donc d'accroître le nombre de molécules disponibles comme invités potentiels pour des matériaux de type « hôte/invité » avec la matrice hôte choisie.

II.3 Stratégies et méthodes envisagées

Dans une première partie, les molécules phosphonées doivent être synthétisées. La stratégie choisie pour la préparation de produits phosphonés est basée sur la réaction de Diels-Alder entre un diène phosphoné et divers diénophiles (**Figure II.4**). La synthèse du 1-phosphono-1,3-butadiène a déjà été mise au point précédemment tandis que le 2-phosphono-1,3-butadiène n'a pas encore été synthétisé. Dans le cas du diène phosphoné en position 1 seuls quelques diénophiles ont été testés, en particulier les hétérodiénophiles de type nitroso; les limites de réactivité de ce diène n'ont pas été encore testées. Dans le cas de diénophiles cycliques carbonés, des structures bicycliques avec une régio- et une stéréo-chimie relative fixée peuvent être créés en une seule étape de cycloaddition [4+2]. Les cycloadduits formés possédant différentes fonctions, telles que le groupement phosphonate ou la double liaison C=C, pourraient être fonctionnalisés, tout en respectant la réactivité particulière du groupement phosphonate, dans le but d'ajouter des fonctions supplémentaires permettant de créer des liaisons non covalentes avec la matrice polymère. Dans le cas du diène phosphoné en position 2, la position du phosphonate permettrait une meilleure approche du diénophile lors de la réaction de Diels-Alder et la conformation *cis*oïde, nécessaire lors de cette réaction, devrait être favorisée. Les cycloadduits obtenus avec ce dernier diène posséderaient une double liaison C=C substituée par le groupement phosphonate, permettant des additions de Michaël avec des amines fonctionnalisées, et donc d'augmenter le degré de fonctionnalisation et d'ajouter une ou des fonctions capables de créer des liens non covalents avec la matrice polymère (**Figure II.4**).

transition de spin (cas des complexes de Fe(II)), permettant la création de matériaux dits « hybrides » (MOF).

Au vu des propriétés intrinsèques à la fonction phosphonate, il est donc nécessaire dans un premier temps de développer de nouvelles méthodologies de synthèse de produits phosphonés et donc d'accroître le nombre de molécules disponibles comme invités potentiels pour des matériaux de type « hôte/invité » avec la matrice hôte choisie.

II.3 Stratégies et méthodes envisagées

Dans une première partie, les molécules phosphonées doivent être synthétisées. La stratégie choisie pour la préparation de produits phosphonés est basée sur la réaction de Diels-Alder entre un diène phosphoné et divers diénophiles (**Figure II.4**). La synthèse du 1-phosphono-1,3-butadiène a déjà été mise au point précédemment tandis que le 2-phosphono-1,3-butadiène n'a pas encore été synthétisé. Dans le cas du diène phosphoné en position 1 seuls quelques diénophiles ont été testés, en particulier les hétérodiénophiles de type nitroso; les limites de réactivité de ce diène n'ont pas été encore testées. Dans le cas de diénophiles cycliques carbonés, des structures bicycliques avec une régio- et une stéréo-chimie relative fixée peuvent être créés en une seule étape de cycloaddition [4+2]. Les cycloadduits formés possédant différentes fonctions, telles que le groupement phosphonate ou la double liaison C=C, pourraient être fonctionnalisés, tout en respectant la réactivité particulière du groupement phosphonate, dans le but d'ajouter des fonctions supplémentaires permettant de créer des liaisons non covalentes avec la matrice polymère. Dans le cas du diène phosphoné en position 2, la position du phosphonate permettrait une meilleure approche du diénophile lors de la réaction de Diels-Alder et la conformation *cis*oïde, nécessaire lors de cette réaction, devrait être favorisée. Les cycloadduits obtenus avec ce dernier diène posséderaient une double liaison C=C substituée par le groupement phosphonate, permettant des additions de Michaël avec des amines fonctionnalisées, et donc d'augmenter le degré de fonctionnalisation et d'ajouter une ou des fonctions capables de créer des liens non covalents avec la matrice polymère (**Figure II.4**).

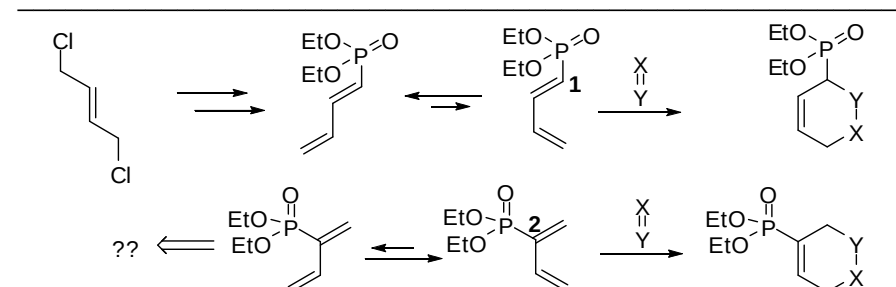


Figure II.4 : Méthodologie générale de synthèse des produits phosphonés basée sur la réaction de Diels-Alder avec un diène phosphoné.

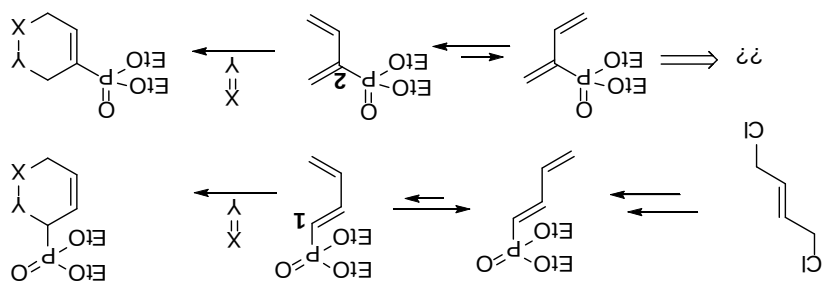
De par les propriétés physicochimiques particulières (acidité, solubilité) du groupement acide phosphonique, celui-ci doit être introduit en fin de synthèse et les molécules possédant ce groupement s'avèrent difficilement purifiables. Le groupement phosphonate de dialkyle des cycloadduits obtenus par réaction de Diels-Alder devra être dans une étape finale déprotégé pour accéder à des produits totalement hydrosolubles.

Dans une seconde partie, quelques molécules phosphonées précédemment synthétisées seront sélectionnées et insérées dans la matrice copolymère hôte. Un ensemble d'analyses devrait permettre de répondre à la problématique principale du projet ARC, c'est-à-dire l'étude des interactions non covalentes entre l'espèce invitée insérée et la matrice polymère hôte. La diffraction des rayons X devrait permettre de déterminer si le matériau créé est homogène et si la structure 3D du polymère est modifiée après insertion de l'invité à l'aide de la détermination et des comparaisons des distances de Bragg du polymère seul et des matériaux « hôte / invité » obtenus. La spectroscopie infrarouge pourrait permettre, grâce à des shifts de bandes, l'étude des groupes chimiques intervenants dans les interactions non covalentes entre le polymère et l'invité. La RMN ^{31}P pourrait aussi donner des informations complémentaires sur d'éventuelles interactions fortes entre le groupement phosphonate (appartenant à la molécule invitée) et la matrice polymère. Dans le cas de molécule invitée possédant un groupement fluorophore ou un élément luminescent, la photoluminescence (absorption et émission), méthode d'analyse très sensible, pourrait représenter une méthode de choix pour l'étude de l'hybridation de ces matériaux

Dans une seconde partie, quelques molécules phosphonées précédemment synthétisées seront sélectionnées et insérées dans la matrice copolymère hôte. Un ensemble d'analyses devrait permettre de répondre à la problématique principale du projet ARC, c'est-à-dire l'étude des interactions non covalentes entre l'espèce invitée insérée et la matrice polymère hôte. La diffraction des rayons X devrait permettre de déterminer si le matériau créé est homogène et si la structure 3D du polymère est modifiée après insertion de l'invité à l'aide de la détermination et des comparaisons des distances de Bragg du polymère seul et des matériaux « hôte / invité » obtenus. La spectroscopie infrarouge pourrait permettre, grâce à des shifts de bandes, l'étude des groupes chimiques intervenants dans les interactions non covalentes entre le polymère et l'invité. La RMN ^{31}P pourrait aussi donner des informations complémentaires sur d'éventuelles interactions fortes entre le groupement phosphonate (appartenant à la molécule invitée) et la matrice polymère. Dans le cas de molécule invitée possédant un groupement fluorophore ou un élément luminescent, la photoluminescence (absorption et émission), méthode d'analyse très sensible, pourrait représenter une méthode de choix pour l'étude de l'hybridation de ces matériaux

De par les propriétés physicochimiques particulières (acidité, solubilité) du groupement acide phosphonique, celui-ci doit être introduit en fin de synthèse et les molécules possédant ce groupement s'avèrent difficilement purifiables. Le groupement phosphonate de dialkyle des cycloadduits obtenus par réaction de Diels-Alder devra être dans une étape finale déprotégé pour accéder à des produits totalement hydrosolubles.

Figure II.4 : Méthodologie générale de synthèse des produits phosphonés basée sur la réaction de Diels-Alder avec un diène phosphoné.



II.4 Contenu du manuscrit

Ce manuscrit de thèse est présenté sous la forme d'un ensemble d'articles répondant successivement aux différents points des objectifs. Ces articles sont chaque fois remis en situation par une brève introduction. Des résultats non publiés, jugés intéressants pour la compréhension de notre travail, sont également décrits, avant ou après l'article relevant de la même problématique.

- Le chapitre III expose les différentes synthèses testées pour la préparation du 2-phosphono-1,3-butadiène.
- Le chapitre IV présente les réactions hétéro Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène ainsi que les limites de réactivité de cette réaction (Monbaliu, J-C., Villemin, E. *et al*, *Target in Heterocyclic System*, **2010**, 14, 49-78).
- Le chapitre V dévoile l'exploitation d'une séquence réactionnelle [réaction de Diels-Alder / aromatisation] permettant l'accès à des aromatiques phosphonés en position 1 et substitués en position 2,3 (Villemin, E.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2012**, 44, 1923-1927).
- Le chapitre VI met en évidence l'intérêt des diénophiles carbonés dans la réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène (Villemin, E. *et al*, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140-5144).
- Le chapitre VII exploite les propriétés complexantes de nouveaux cycloadduits bicycliques avec jonction de cycle carbonée et comportant un bras avec une fonction coordinante supplémentaire (*Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 31, 6165-6178).
- Le chapitre VIII s'intéresse à la préparation de cycloadduits comportant un groupement acide phosphonique ainsi qu'à une préparation de diènes 1-phosphonés et 3(,4-di-)substitués (*Tetrahedron*, accepté avec corrections).
- Le chapitre IX met en lumière le mode de complexation ainsi que la détermination du nombre de coordination de complexes d'Eu(III) avec deux molécules phosphonées bicycliques d'intérêt à l'aide de méthodes analytiques variées (*J. Mol. Struct.*, accepté).

- Le chapitre III expose les différentes synthèses testées pour la préparation du 2-phosphono-1,3-butadiène.
- Le chapitre IV présente les réactions hétéro Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène ainsi que les limites de réactivité de cette réaction (Monbaliu, J-C., Villemin, E. *et al*, *Target in Heterocyclic System*, **2010**, 14, 49-78).
- Le chapitre V dévoile l'exploitation d'une séquence réactionnelle [réaction de Diels-Alder / aromatisation] permettant l'accès à des aromatiques phosphonés en position 1 et substitués en position 2,3 (Villemin, E.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2012**, 44, 1923-1927).
- Le chapitre VI met en évidence l'intérêt des diénophiles carbonés dans la réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène (Villemin, E. *et al*, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140-5144).
- Le chapitre VII exploite les propriétés complexantes de nouveaux cycloadduits bicycliques avec jonction de cycle carbonée et comportant un bras avec une fonction coordinante supplémentaire (*Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 31, 6165-6178).
- Le chapitre VIII s'intéresse à la préparation de cycloadduits comportant un groupement acide phosphonique ainsi qu'à une préparation de diènes 1-phosphonés et 3(,4-di-)substitués (*Tetrahedron*, accepté avec corrections).
- Le chapitre IX met en lumière le mode de complexation ainsi que la détermination du nombre de coordination de complexes d'Eu(III) avec deux molécules phosphonées bicycliques d'intérêt à l'aide de méthodes analytiques variées (*J. Mol. Struct.*, accepté).

Ce manuscrit de thèse est présenté sous la forme d'un ensemble d'articles répondant successivement aux différents points des objectifs. Ces articles sont chaque fois remis en situation par une brève introduction. Des résultats non publiés, jugés intéressants pour la compréhension de notre travail, sont également décrits, avant ou après l'article relevant de la même problématique.

II.4 Contenu du manuscrit

- Le chapitre X montre une étude préliminaire pour l'obtention de matériaux luminescents basés sur le principe « hôte-invité » de (*Molecules*, soumis en novembre 2012).
- Le chapitre XI présente les conclusions et perspectives de cette thèse.

II.5 Références bibliographiques

- [1] (a) Defacqz, N.; Touillaud, R.; Cordi, A.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2632-2637-2158. (b) Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 11, 2155-2158. (c) Monbaliu, J.-C. ; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 16, 5478-5486.
- [2] Beck, J.; Gharbi, S.; Herteg-Fernea, Vercheval, L.; Bebrone, C.; Lassaux, P.; Zervosen, A.; Marchand-Brynaert *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 85-97.
- [3] Rullens, F.; Devillers M.; Laschewsky, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, 205, 1155-1166.
- [4] Rullens, F.; Deligne, N.; Laschewsky, A.; Devillers M. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 1668 -1676.

- Le chapitre X montre une étude préliminaire pour l'obtention de matériaux luminescents basés sur le principe « hôte-invité » (*Molecules*, soumis en novembre 2012).
- Le chapitre XI présente les conclusions et perspectives de cette thèse.

II.5 Références bibliographiques

- [1] (a) Defacqz, N.; Touillaud, R.; Cordi, A.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2632-2637-2158. (b) Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 11, 2155-2158. (c) Monbaliu, J.-C. ; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *Org. Chem.* **2010**, 75, 16, 5478-5486.
- [2] Beck, J.; Gharbi, S.; Herteg-Fernea, Vercheval, L.; Bebrone, C.; Lassaux, P.; Zervosen, A.; Marchand-Brynaert *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 85-97.
- [3] Rullens, F.; Devillers M.; Laschewsky, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, 205, 1155-1166.
- [4] Rullens, F.; Deligne, N.; Laschewsky, A.; Devillers M. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 1668 -1676.

**SYNTHESE DE
MOLECULES PHOSPHONEES**

PARTIE II

PARTIE II

**SYNTHESE DE
MOLECULES PHOSPHONEES**

**VERS LA SYNTHÈSE
DE DIÈNES PHOSPHONÉS
EN POSITION 2**

CHAPITRE III.

CHAPITRE III.

**VERS LA SYNTHÈSE
DE DIÈNES PHOSPHONÉS
EN POSITION 2**

III.1 Littérature : synthèse du 2-(diéthylphosphono)-1,3-butadiène

A ce jour, la synthèse du diène **1** a déjà été décrite plusieurs fois dans la littérature avec différentes stratégies de synthèse mais soit ce diène a été obtenu dans un mélange de produits, soit avec un mode opératoire peu reproductible, soit avec des rendements globaux faibles (**Figure III.1**).^[1-6] Dans les rares cas où les analyses RMN sont fournies celles-ci restent floues et ne permettent pas d'affirmer sans aucun doute que le diène **1** a bien été synthétisé auparavant. Les mêmes types de synthèse ainsi que des couplages organométalliques sont utilisés pour la préparation de dérivés du diène **1**.^[7-14]

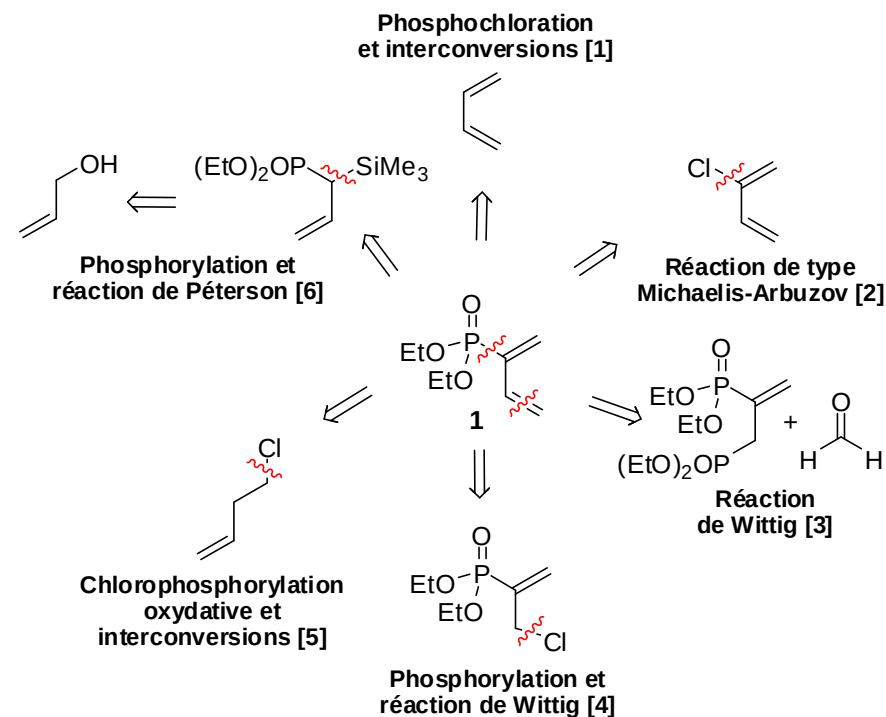
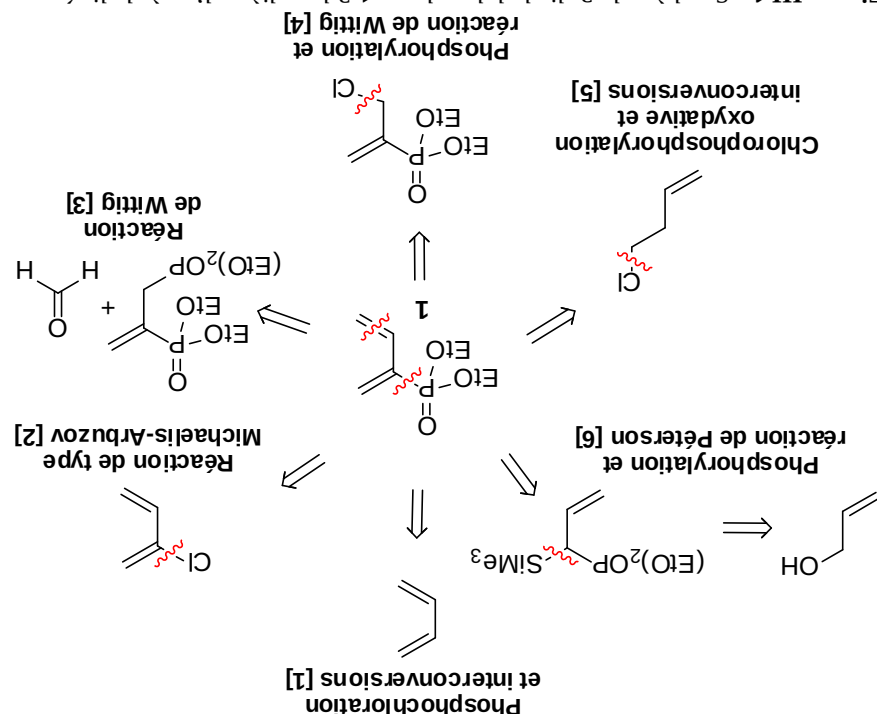


Figure III.1 : Synthèse du 2-diéthylphosphono-1,3-butadiène d'après la littérature.

Durant les précédentes thèses de R. Robiette et J.-C. Monbaliu, différentes procédures de la littérature ainsi que de nouvelles synthèses ont été testées pour l'obtention du 2-(diéthylphosphono)-1,3-butadiène **1** mais sans succès.^[15,16] Les différentes synthèses testées sont résumées dans la

Durant les précédentes thèses de R. Robiette et J.-C. Monbaliu, différentes procédures de la littérature ainsi que de nouvelles synthèses ont été testées pour l'obtention du 2-(diéthylphosphono)-1,3-butadiène **1** mais sans succès.^[15,16] Les différentes synthèses testées sont résumées dans la

Figure III.1 : Synthèse du 2-diéthylphosphono-1,3-butadiène d'après la littérature.



A ce jour, la synthèse du diène **1** a déjà été décrite plusieurs fois dans la littérature avec différentes stratégies de synthèse mais soit ce diène a été obtenu dans un mélange de produits, soit avec un mode opératoire peu reproductible, soit avec des rendements globaux faibles (**Figure III.1**).^[1-6] Dans les rares cas où les analyses RMN sont fournies celles-ci restent floues et ne permettent pas d'affirmer sans aucun doute que le diène **1** a bien été synthétisé auparavant. Les mêmes types de synthèse ainsi que des couplages organométalliques sont utilisés pour la préparation de dérivés du diène **1**.^[7-14]

III.1 Littérature : synthèse du 2-(diéthylphosphono)-1,3-butadiène

Figure III.2. Les produits obtenus lors de ces préparations infructueuses sont des produits de dégradation, des produits possédant des structures non identifiées ou des produits issus de réarrangements complexes. La synthèse de ce diène *à priori* simple se révèle donc être un véritable défi.

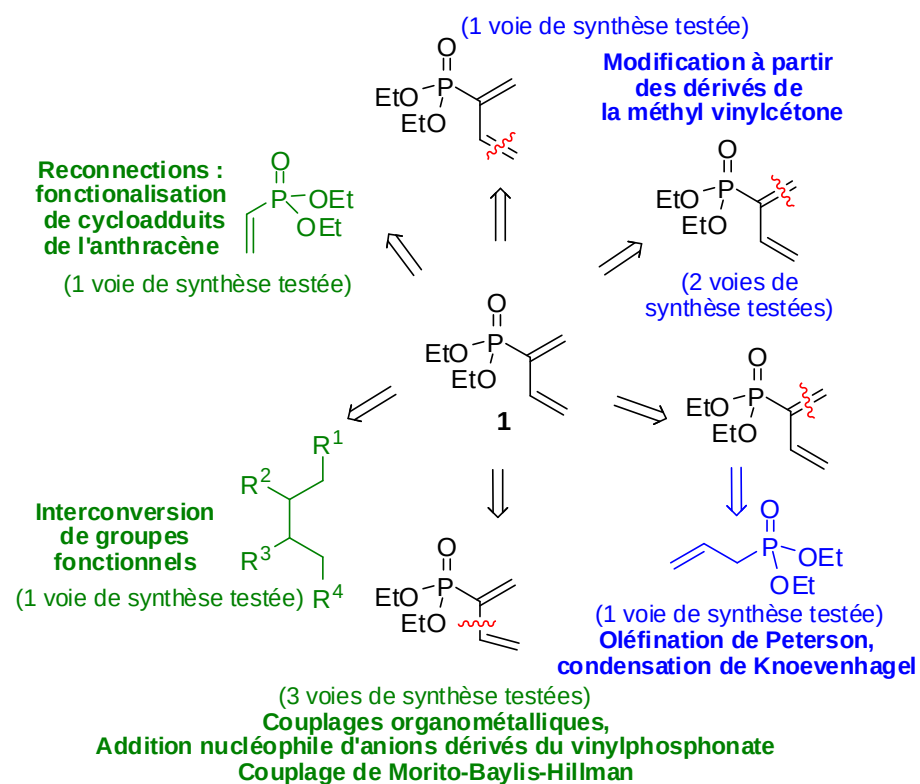


Figure III.2 : Synthèses précédemment testées par R. Robiette et J-C. Monbaliu pour la préparation du 2-diethylphosphono-1,3-butadiène (résultats non publiés).

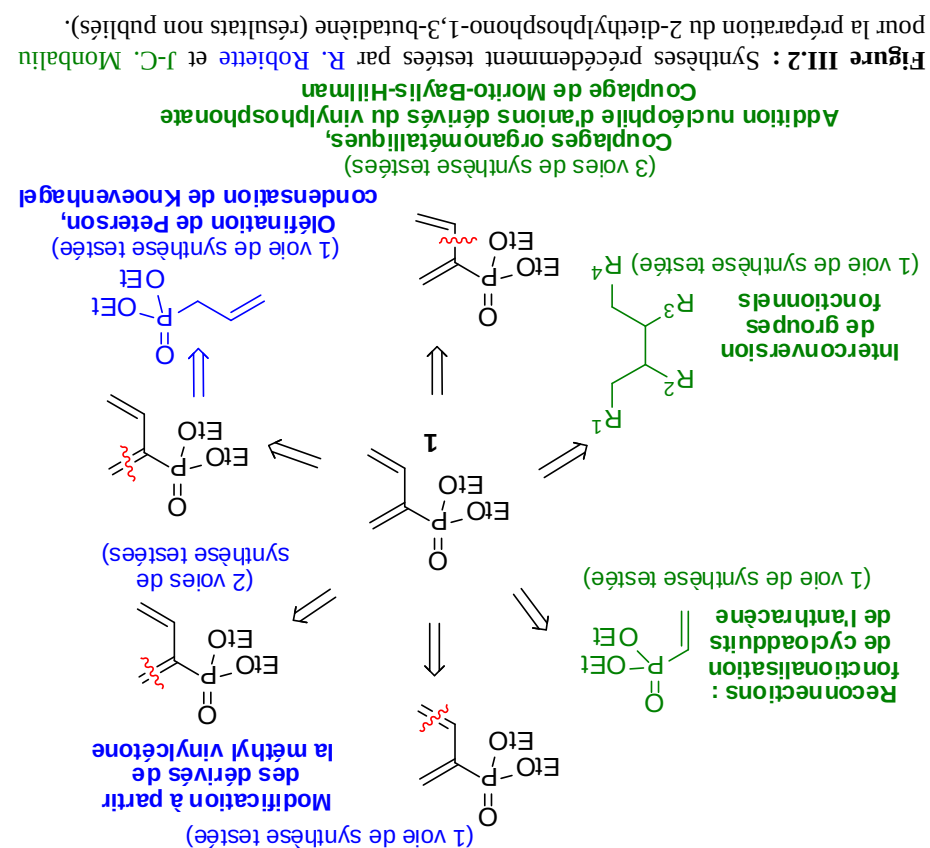


Figure III.2. Les produits obtenus lors de ces préparations infructueuses sont des produits de dégradation, des produits possédant des structures non identifiées ou des produits issus de réarrangements complexes. La synthèse de ce diène *à priori* simple se révèle donc être un véritable défi.

III.2 Résultats et discussion

III.2.1 Première stratégie de synthèse : passage par un intermédiaire avec un noyau 3-diéthylphosphonate-3-sulfolène

Parmi les différentes méthodologies utilisées pour créer une liaison C(sp²)-P, les couplages organométalliques semblent être la voie d'accès la plus directe. Cependant la synthèse de l'intermédiaire bromé **2**, nécessaire pour réaliser le couplage organométallique, est décrite comme délicate d'après la littérature (**Figure III.3**).^[17-19] En effet, le précurseur 3,4-dibromo-1-butène **3** est instable et s'isomérise facilement à température ambiante en 1,4-dibromo-2-butène.^[20] Il est donc nécessaire d'envisager une autre voie de synthèse et de stabiliser l'intermédiaire avant le couplage organométallique. Pour la synthèse de diènes peu stables ou multisubstitués, le noyau sulfolane est utilisé comme structure clé où le diène est temporairement masqué.^[21]

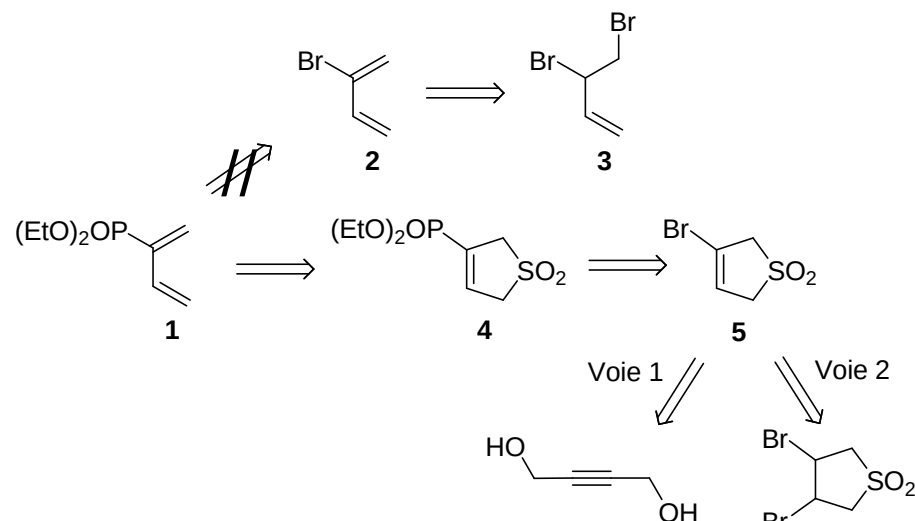


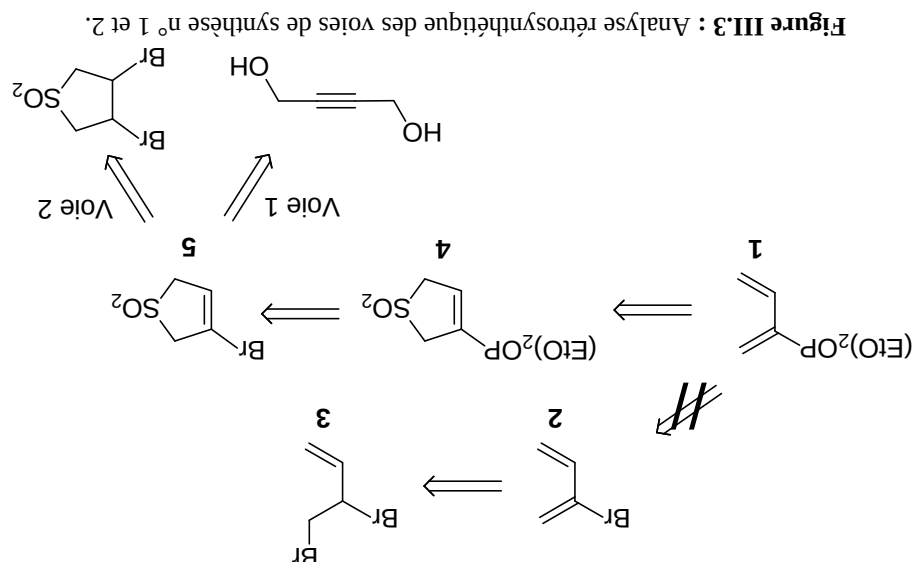
Figure III.3 : Analyse rétrosynthétique des voies de synthèse n° 1 et 2.

La synthèse du 3-bromo-3-sulfolène précurseur **5** a déjà été décrite dans la littérature à partir du butyn-1,4-diol comme produit de départ (**Figure III.3**).^[22] Nous avons essayé dans un premier temps de reproduire cette synthèse.

III.2 Résultats et discussion

III.2.1 Première stratégie de synthèse : passage par un intermédiaire avec un noyau 3-diéthylphosphonate-3-sulfolène

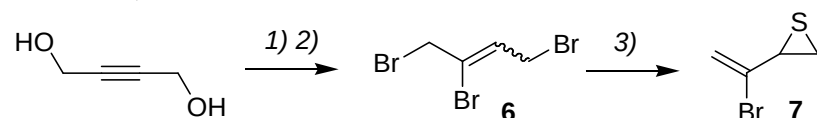
Parmi les différentes méthodologies utilisées pour créer une liaison C(sp²)-P, les couplages organométalliques semblent être la voie d'accès la plus directe. Cependant la synthèse de l'intermédiaire bromé **2**, nécessaire pour réaliser le couplage organométallique, est décrite comme délicate d'après la littérature (**Figure III.3**).^[17-19] En effet, le précurseur 3,4-dibromo-1-butène **3** est instable et s'isomérise facilement à température ambiante en 1,4-dibromo-2-butène.^[20] Il est donc nécessaire d'envisager une autre voie de synthèse et de stabiliser l'intermédiaire avant le couplage organométallique. Pour la synthèse de diènes peu stables ou multisubstitués, le noyau sulfolane est utilisé comme structure clé où le diène est temporairement masqué.^[21]



La synthèse du 3-bromo-3-sulfolène précurseur **5** a déjà été décrite dans la littérature à partir du butyn-1,4-diol comme produit de départ (**Figure III.3**).^[22] Nous avons essayé dans un premier temps de reproduire cette synthèse.

III.2.1.1 Stratégie 1, Voie 1 : à partir du butynediol

Les conditions expérimentales décrites précédemment ont été reproduites et ont permis l'obtention du composé tribromé lacrymogène **6** puis de l'épisulfure **7** avec un faible rendement après purification (pouvant être expliqué par la fragilité du cycle à trois chaînons lors de la distillation) (**Schéma III.1**).^[22,23]



Conditions réactionnelles :

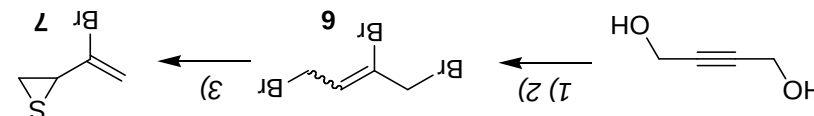
- 1) HBr (3éq), sans e, 60-70°C, 2h30 puis 40°C, 2h30
- 2) TA, une nuit (non purifié, 74%)
- 3) Na₂S.9H₂O (1éq), CH₂Cl₂/H₂O, Adogen, TA, 13 h (11%)

Schéma III.1 : Synthèse de l'épisulfure 7

L'oxydation de l'épisulfure **7** par l'eau oxygénée ne permet pas d'obtenir uniquement le 3-bromo-3-sulfolène **5** mais un mélange de deux isomères de la double liaison C-C **5** et **8** (**Schéma III.2**). Au vu de l'instabilité du mélange d'isomères, celui-ci est directement soumis à une réaction de Diels-Alder en présence du diénophile réactif nitrosotoluyle (**Schéma III.2**). Malheureusement le cycloadduit désiré n'est pas obtenu; cela permet de déduire que l'intermédiaire sulfolane a été dégradé au cours de la manipulation. L'instabilité du mélange d'isomères **5** et **8** pourrait être expliquée par la présence de peroxydes formés en solution par l'eau oxygénée et le solvant étheré.

III.2.1.1 Stratégie 1, Voie 1 : à partir du butynediol

Les conditions expérimentales décrites précédemment ont été reproduites et ont permis l'obtention du composé tribromé lacrymogène **6** puis de l'épisulfure **7** avec un faible rendement après purification (pouvant être expliqué par la fragilité du cycle à trois chaînons lors de la distillation) (**Schéma III.1**).^[22,23]

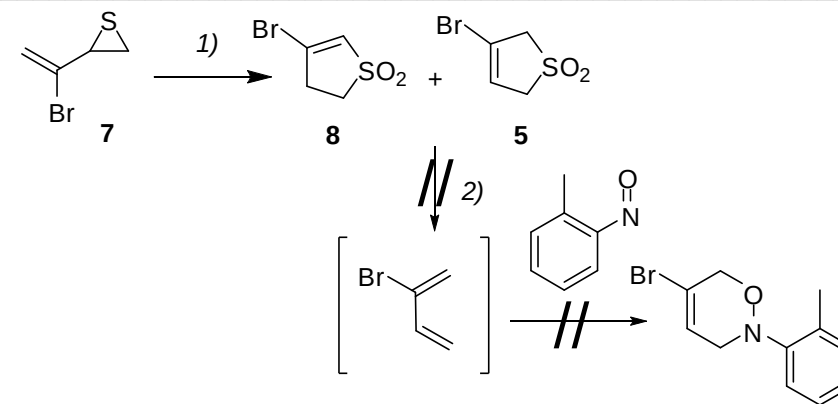


Conditions réactionnelles :

- 1) HBr (3éq), sans e, 60-70°C, 2h30 puis 40°C, 2h30
- 2) TA, une nuit (non purifié, 74%)
- 3) Na₂S.9H₂O (1éq), CH₂Cl₂/H₂O, Adogen, TA, 13 h (11%)

Schéma III.1 : Synthèse de l'épisulfure 7

L'oxydation de l'épisulfure **7** par l'eau oxygénée ne permet pas d'obtenir uniquement le 3-bromo-3-sulfolène **5** mais un mélange de deux isomères de la double liaison C-C **5** et **8** (**Schéma III.2**). Au vu de l'instabilité du mélange d'isomères, celui-ci est directement soumis à une réaction de Diels-Alder en présence du diénophile réactif nitrosotoluyle (**Schéma III.2**). Malheureusement le cycloadduit désiré n'est pas obtenu; cela permet de déduire que l'intermédiaire sulfolane a été dégradé au cours de la manipulation. L'instabilité du mélange d'isomères **5** et **8** pourrait être expliquée par la présence de peroxydes formés en solution par l'eau oxygénée et le solvant étheré.

**Conditions réactionnelles :**

- 1) H_2O_2 (35 %), 1,4-dioxane, TA, 48 h
- 2) DCE, 1h45, reflux

Schéma III.2: Synthèse du 3-bromo-3-sulfolène et réaction de Diels-Alder avec le nitrosotoluyle.

La voie de synthèse n°1 a été abandonnée en raison du produit tribromé **6** très lacrymogène et des étapes dangereuses de bromation et d'oxydation. La difficulté de cette synthèse réside dans la préparation du noyau sulfolène. La voie de synthèse n°2 utilise donc comme produit de départ un réactif commercial comprenant déjà le noyau sulfolane : le 3,4-dibromosulfolane.

III.2.1.2 Stratégie 1, Voie 2 : à partir du 3,4-dibromosulfolane

L'étape clé de la voie de synthèse n°2 est l'introduction du groupement phosphonate sur le noyau sulfolane, cette étape peut être réalisée avant ou après la formation de la double liaison C=C.

L'introduction directe du groupement phosphonate sur le 3,4-dibromosulfolane **9** par différentes réactions classiques n'a jamais permis l'obtention de l'intermédiaire **10**, seuls des produits de dégradation, comme par exemple un produit de déhydropalladation **11**, ou le produit de départ ont été observés (**Schéma III.3** et **Tableau III.1**).

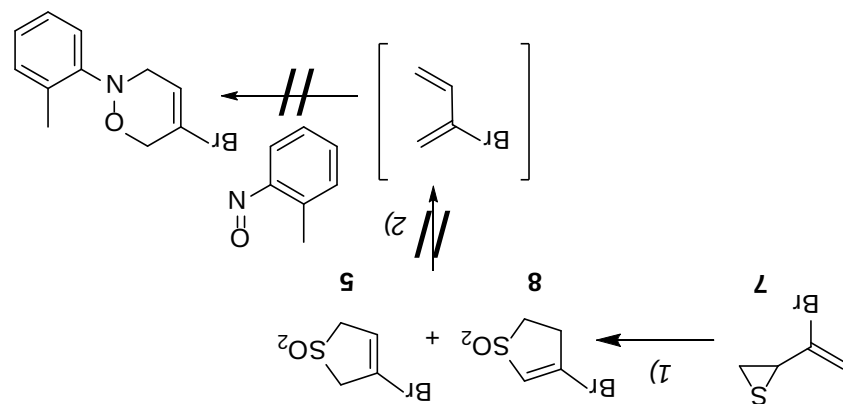
III.2.1.2 Stratégie 1, Voie 2 : à partir du 3,4-dibromosulfolane

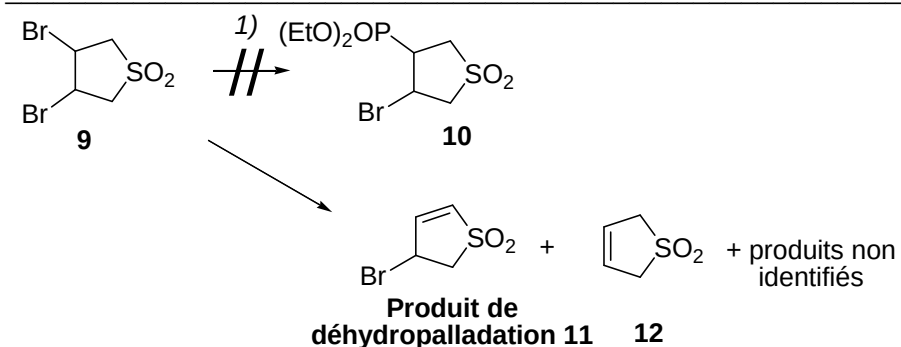
L'étape clé de la voie de synthèse n°2 est l'introduction du groupement phosphonate sur le noyau sulfolane, cette étape peut être réalisée avant ou après la formation de la double liaison C=C.

L'introduction directe du groupement phosphonate sur le 3,4-dibromosulfolane **9** par différentes réactions classiques n'a jamais permis l'obtention de l'intermédiaire **10**, seuls des produits de dégradation, comme par exemple un produit de déhydropalladation **11**, ou le produit de départ ont été observés (**Schéma III.3** et **Tableau III.1**).

Conditions réactionnelles :

- 1) H_2O_2 (35 %), 1,4-dioxane, TA, 48 h
- 2) DCE, 1h45, reflux

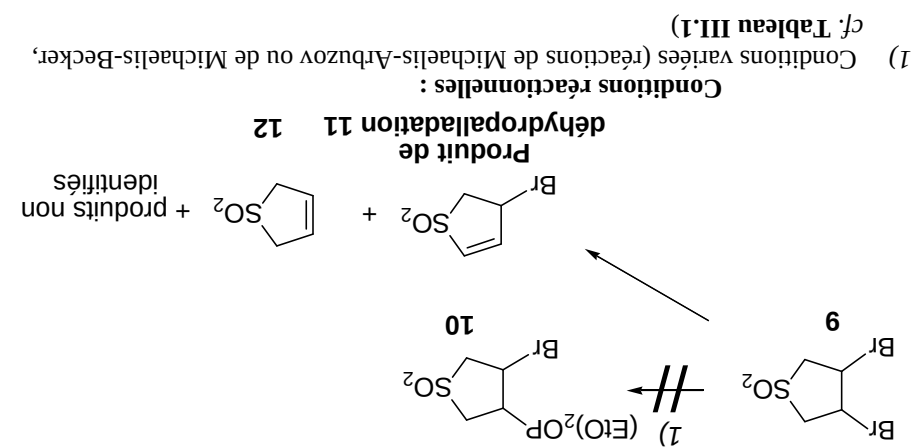


**Conditions réactionnelles :**

- 1) Conditions variées (réactions de Michaelis-Arbuzov ou de Michaelis-Becker, cf. **Tableau III.1**)

Schéma III.3: Insertion d'un groupement phosphonate sur le 3,4-dibromosulfolane.

La stéréochimie du 3,4-dibromosulfolane n'étant pas connue, on peut supposer que la première étape de substitution d'un des groupements bromés par l'entité phosphonée est impossible de par l'encombrement stérique dû au second groupement bromé. Pour résoudre ce problème, un des deux groupements brome est éliminé à l'aide de pyridine comme base en formant une double liaison C=C (**Schéma III.4**).^[24] Malheureusement l'introduction du phosphonate sur l'intermédiaire **11** se révèle là encore impossible, malgré l'utilisation de conditions douces (catalyseur Pd(0), 60°C). (**Schéma III.4** et **Tableau III.2**).



La stéréochimie du 3,4-dibromosulfolane n'étant pas connue, on peut supposer que la première étape de substitution d'un des groupements bromés par l'entité phosphonée est impossible de par l'encombrement stérique dû au second groupement bromé. Pour résoudre ce problème, un des deux groupements brome est éliminé à l'aide de pyridine comme base en formant une double liaison C=C (**Schéma III.4**).^[24] Malheureusement l'introduction du phosphonate sur l'intermédiaire **11** se révèle là encore impossible, malgré l'utilisation de conditions douces (catalyseur Pd(0), 60°C). (**Schéma III.4** et **Tableau III.2**).

Tableau III.1: Conditions testées pour l'introduction d'un groupement phosphonate sur le 3,4-dibromosulfolane **9**.

Entrées	Type de réaction	Réactifs	Solvant	Conditions	Observations
1	Michaelis-Arbuzov	$P(OEt)_3$ (0,4 éq)	sans solvant	150°C, reflux, 4 h	Dégradation.
2		$P(OEt)_3$ (0,5 éq)	THF	MW (500W, 66°C), de 5 min à 4h	Dégradation.
3	Michaelis-Arbuzov catalysée	$P(OEt)_3$ (large excès), $PdCl_2$ (0,1 éq)	sans solvant	MW (850W, 150°C), de 5 à 15 min	Dégradation et présence de 11 . (réaction 2 ^{ndaire} de déhydropalladation)
4	Michaelis-Becker	1) NaH (0,24 éq), $HPO(OEt)_2$ (0,20 éq) 2) 9 (1,00 éq)	1) THF 2) THF	1) 0°C puis TA ,45 min 2) TA, 3h30	Pdt départ 9 , 3-sulfolène 12 , traces de 11 (réaction 2 ^{ndaire} de déhydropalladation), $HPO(OEt)_2$ et quelques produits non identifiés.
5		1) CS_2CO_3 (3 éq), TBAI (3éq), $HPO(OEt)_2$ (1 éq) 2) 9 (1éq)	1) DMF 2) DMF	1) TA, 1h 2) TA, 66 h	Pdt départ 9 , TBAI, $HPO(OEt)_2$, traces de 3-sulfolène 12 et plusieurs produits non identifiés.

Tableau III.1: Conditions testées pour l'introduction d'un groupement phosphonate sur le 3,4-dibromosulfolane **9**.

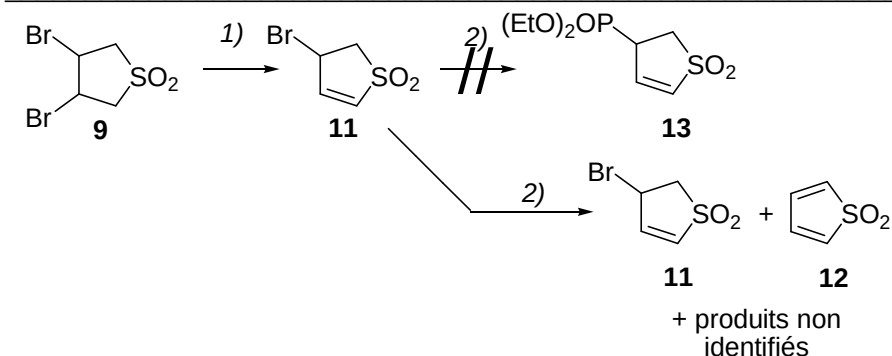
Entrées	Type de réaction	Réactifs	Solvant	Conditions	Observations
1	Michaelis-Arbuzov	$P(OEt)_3$ (0,4 éq)	sans solvant	150°C, reflux, 4 h	Dégradation.
2		$P(OEt)_3$ (0,5 éq)	THF	MW (500W, 66°C), de 5 min à 4h	Dégradation.
3	Michaelis-Arbuzov catalysée	$P(OEt)_3$ (large excès), $PdCl_2$ (0,1 éq)	sans solvant	MW (850W, 150°C), de 5 à 15 min	Dégradation et présence de 11 . (réaction 2 ^{ndaire} de déhydropalladation)
4	Michaelis-Becker	1) NaH (0,24 éq), $HPO(OEt)_2$ (0,20 éq) 2) 9 (1,00 éq)	1) THF 2) THF	1) 0°C puis TA ,45 min 2) TA, 3h30	Pdt départ 9 , 3-sulfolène 12 , traces de 11 (réaction 2 ^{ndaire} de déhydropalladation), $HPO(OEt)_2$ et quelques produits non identifiés.
5		1) CS_2CO_3 (3 éq), TBAI (3éq), $HPO(OEt)_2$ (1 éq) 2) 9 (1éq)	1) DMF 2) DMF	1) TA, 1h 2) TA, 66 h	Pdt départ 9 , TBAI, $HPO(OEt)_2$, traces de 3-sulfolène 12 et plusieurs produits non identifiés.

Tableau III.2 : Conditions testées pour la synthèse du 3-diéthylphosphono-2,3-dihydrothiophène-1-dioxyde **13**.

Entrées	Type de réaction	Réactifs	Solvants	Conditions	Observations
1	Michaelis-Arbuzov	P(OEt) ₃ (2 éq), 11 (1 éq)	sans solvant	reflux, 8 h	Produits de dégradation.
2		P(OEt) ₃ (7 éq), 11 (1 éq)	sans solvant	MW (650W,145° C), 1 h	Produits de dégradation.
3	Michaelis-Becker	1) NaH (1,0 éq), HPO(OEt) ₂ (1,1 éq) 2) 11 (1,1 éq)	1) THF 2) THF	1) 0°C puis TA, 45 min 2) TA, 3h10	11 et 12 , traces d'HPO(OEt) ₂ , et de sels de phosphite, traces de quelques produits non identifiés.
4		1) Cs ₂ CO ₃ (3 éq), TBAI (3éq), HPO(OEt) ₂ (1 éq) 2) 11 (1,1 éq)	1) THF 2) THF	1) TA, 1h 2) TA, 40 h	Produits de dégradation, TBAI, DMF.
5	Couplage organométallique	HPO(OEt) ₂ (1,1 éq), NEt ₃ (1,1 éq), Pd(PPh ₃) ₄ (0,05 éq), bromosulfolène (1éq)	toluène	Reflux, suivi	Produits de dégradation, 3-sulfolène 12 , HPO(OEt) ₂ , sel de phosphite.
6		HPO(OEt) ₂ (excès), Pd(PPh ₃) ₄ (0,05 éq), 11 (1éq)	toluène	90°C, suivi	Produits de départ uniquement.
7		1) HPO(OEt) ₂ (1,1 éq), NEt ₃ (1,1 éq) 2) Pd(PPh ₃) ₄ (0,05 éq), 11 (1éq)	sans solvant sans solvant	1) 60°C, Ar (atm), 3 min 2) 3 min 3) 7 h	Produits de dégradation.

Tableau III.2 : Conditions testées pour la synthèse du 3-diéthylphosphono-2,3-dihydrothiophène-1-dioxyde **13**.

Entrées	Type de réaction	Réactifs	Solvants	Conditions	Observations
1	Michaelis-Arbuzov	P(OEt) ₃ (2 éq), 11 (1 éq)	sans solvant	reflux, 8 h	Produits de dégradation.
2		P(OEt) ₃ (7 éq), 11 (1 éq)	sans solvant	MW (650W,145° C), 1 h	Produits de dégradation.
3	Michaelis-Becker	1) NaH (1,0 éq), HPO(OEt) ₂ (1,1 éq) 2) 11 (1,5 éq)	1) THF 2) THF	1) 0°C puis TA, 45 min 2) TA, 3h10	11 et 12 , traces d'HPO(OEt) ₂ , et de sels de phosphite, traces de quelques produits non identifiés.
4		1) Cs ₂ CO ₃ (3 éq), TBAI (3éq), HPO(OEt) ₂ (1 éq) 2) 11 (1éq)	1) THF 2) THF	1) TA, 1h 2) TA, 40 h	Produits de dégradation, TBAI, DMF.
5	Couplage organométallique	HPO(OEt) ₂ (1,1 éq), NEt ₃ (1,1 éq), Pd(PPh ₃) ₄ (0,05 éq), bromosulfolène (1éq)	toluène	Reflux, suivi	Produits de dégradation, 3-sulfolène 12 , HPO(OEt) ₂ , sel de phosphite.
6		HPO(OEt) ₂ (excès), Pd(PPh ₃) ₄ (0,05 éq), 11 (1éq)	toluène	90°C, suivi	Produits de départ uniquement.
7	Couplage organométallique	1) HPO(OEt) ₂ (1,1 éq), NEt ₃ (1,1 éq) 2) Pd(PPh ₃) ₄ (0,05 éq), 11 (1éq)	sans solvant sans solvant	1) 60°C, Ar (atm), 3 min 2) 3 min 3) 7 h	Produits de dégradation.

**Conditions réactionnelles :**

- 1) Pyridine (1,93 éq), acétone, TA, 14h (58-85 %)
- 2) Conditions variées (réactions de Michaelis-Arbuzov, de Michaelis-Becker ou couplages organométalliques, cf. **Tableau III.2**)

Schéma III.4: Formation de la double liaison C=C puis introduction du phosphonate sur l'intermédiaire **11**.

III.2.2 Seconde stratégie de synthèse : $SN_2'P$ à partir du 1,4-dibromo-2-butène

L'étape clé de cette nouvelle stratégie de synthèse repose dans la réaction de substitution nucléophile de type SN_2' (**Figure III.4**). En effet, il faut éviter les produits de double substitution ainsi que les produits issus d'une substitution nucléophile simple de type 2 qui nous mènerait par à la suite à la synthèse d'un diène 1,4-diphosphoné ou du diène phosphoné en position 1. A ce jour, aucun exemple de réaction SN_2' avec une espèce comprenant un atome de phosphore chargé négativement n'a été décrite.

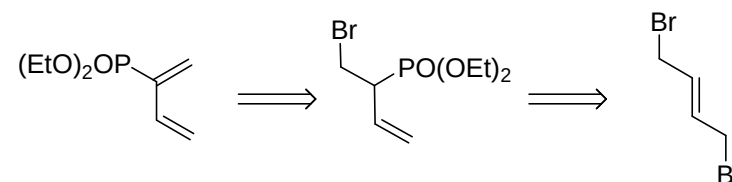
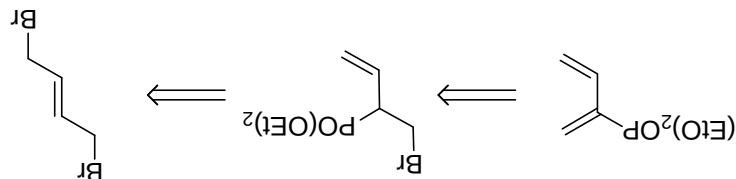


Figure III.4 : Analyse rétrosynthétique de la voie de synthèse n° 3.

Figure III.4 : Analyse rétrosynthétique de la voie de synthèse n° 3.



L'étape clé de cette nouvelle stratégie de synthèse repose dans la réaction de substitution nucléophile de type SN_2' (**Figure III.4**). En effet, il faut éviter les produits de double substitution ainsi que les produits issus d'une substitution nucléophile simple de type 2 qui nous mènerait par à la suite à la synthèse d'un diène 1,4-diphosphoné ou du diène phosphoné en position 1. A ce jour, aucun exemple de réaction SN_2' avec une espèce comprenant un atome de phosphore chargé négativement n'a été décrite.

butène

III.2.2 Seconde stratégie de synthèse : $SN_2'P$ à partir du 1,4-dibromo-2-

Schéma III.4: Formation de la double liaison C=C puis introduction du phosphonate sur l'intermédiaire **11**.

Tableau III.2

Conditions réactionnelles :

- 1) Pyridine (1,93 éq), acétone, TA, 14h (58-85 %)
- 2) Conditions variées (réactions de Michaelis-Arbuzov, de Michaelis-Becker ou couplages organométalliques, cf. **Tableau III.2**)

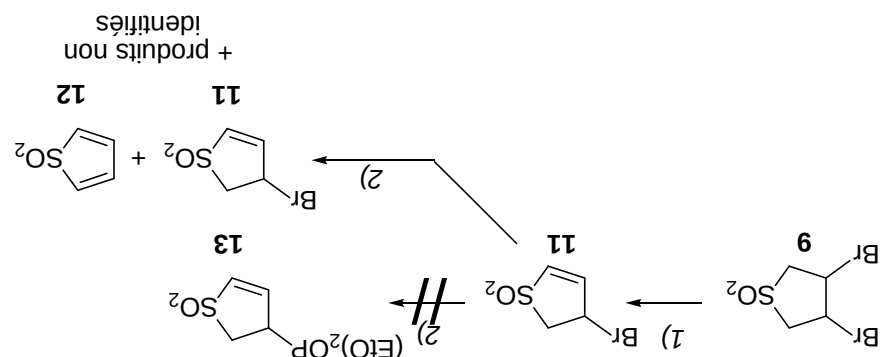


Tableau III.3 : Conditions testées pour l'addition de divers sels de phosphite sur le 1,4-dibromo-2-butène.

Entrées	Nature du contre ion	Réactifs	Solvant	Conditions	Réactifs	Nature du contre ion	Observations
1	Na ⁺	1) NaH (0,24 éq), HPO(OEt) ₂ (0,20 éq)	1) THF	1) 0°C puis TA, 45 min	1) NaH (1,36 éq), HPO(OEt) ₂ (1,50 éq)	Na ⁺	Produits majoritaires : 14 et phosphite de diéthyle, produits minoritaires : 15 .
2		2) 14 (1,00 éq)	2) THF	2) TA, 4h	2) 14 (1,36 éq), HPO(OEt) ₂ (1,50 éq)		Produits majoritaires : 14 et phosphite de diéthyle, produits minoritaires : 15 .
3	NBu ₄ ⁺	NBu ₄ OH (0,3 éq), HPO(OEt) ₂ (0,25 éq).	MeOH	0°C puis TA, 1 h	NBu ₄ OH (0,3 éq), HPO(OEt) ₂ (0,25 éq)	NBu ₄ ⁺	Sel intermédiaire instable.
4	K ⁺	1) <i>t</i> -BuOK (0, 24 éq), HPO(OMe) ₂ (0,20 éq)	1) THF	1) 0°C puis TA, 45 min	1) <i>t</i> -BuOK (0, 24 éq), HPO(OMe) ₂ (0,20 éq)	K ⁺	Produits majoritaires : 14 et phosphite de diéthyle, produits minoritaires :
5		2) 14 (1,0 éq)	2) THF	2) TA, 5h30	2) 14 (1,0 éq)		Produits majoritaires : 14 et phosphite de diéthyle, produits minoritaires : traces 15 et 17 .
6	Cs ⁺	Cs ₂ CO ₃ (3 éq), HPO(OEt) ₂ (1 éq), TBAI (3 éq) puis 14 (3 éq)	DMF	TA, 40h	Cs ₂ CO ₃ (3 éq), HPO(OEt) ₂ (1 éq), TBAI (3 éq) puis 14 (3 éq)	Cs ⁺	Produits dégradés.
7	Li ⁺	BuLi sec (0,3 éq), HPO(OEt) ₂ (0,35 éq)	cyclohexane	0°C puis TA, 1 h	BuLi sec (0,3 éq), HPO(OEt) ₂ (0,35 éq)	Li ⁺	Sel intermédiaire instable .

Tableau III.3 : Conditions testées pour l'addition de divers sels de phosphite sur le 1,4-dibromo-2-butène.

Entrées	Nature du contre ion	Réactifs	Solvant	Conditions	Observations
1	Na ⁺	1) NaH (0,24 éq), HPO(OEt) ₂ (0,20 éq)	1) THF	1) 0°C puis TA, 45 min	Produits majoritaires : 14 et phosphite de diéthyle, produits minoritaires : 15 .
2		2) 14 (1,00 éq)	2) THF	2) TA, 4h	Produits majoritaires : 14 et phosphite de diéthyle, produits minoritaires :
3	NBu ₄ ⁺	NBu ₄ OH (0,3 éq), HPO(OEt) ₂ (0,25 éq).	MeOH	0°C puis TA, 1 h	Sel intermédiaire instable.
4	K ⁺	1) <i>t</i> -BuOK (0, 24 éq), HPO(OMe) ₂ (0,20 éq)	1) THF	1) 0°C puis TA, 45 min	Produits majoritaires : 14 et phosphite de diéthyle, produits minoritaires :
5		2) 14 (1,0 éq)	2) THF	2) TA, 5h30	Produits majoritaires : 14 et phosphite de diéthyle, produits minoritaires : traces 15 et 17 .
6	Cs ⁺	Cs ₂ CO ₃ (3 éq), HPO(OEt) ₂ (1 éq), TBAI (3 éq) puis 14 (3 éq)	DMF	TA, 40h	Produits dégradés.
7	Li ⁺	BuLi sec (0,3 éq), HPO(OEt) ₂ (0,35 éq)	cyclohexane	0°C puis TA, 1 h	Sel intermédiaire instable .

Lors de l'addition du sel sodique de phosphite sur le 1,4-dibromo-2-butène, seules des traces infimes de produit de monosubstitution SN_2' ont été observées, la réaction de substitution SN_2 est très majoritaire devant la réaction de substitution SN_2' (**Schéma III.5**). Même après modification du contre ion sodium par un contre ion plus mou, tel que par exemple le potassium, la réactivité reste inchangée (**Tableau III.3**).

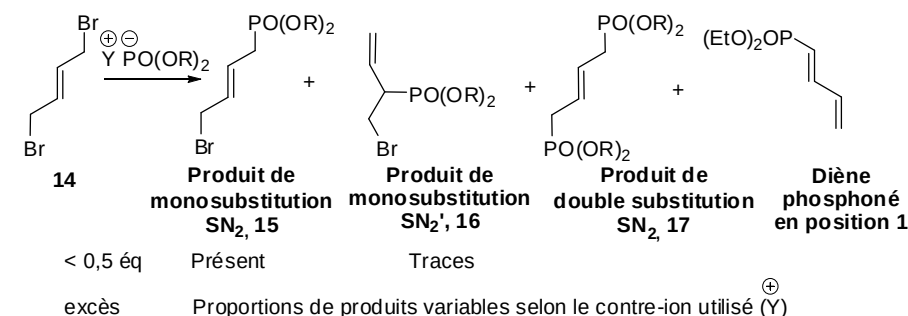


Schéma III.5: Addition de divers sels de phosphite sur le 1,4-dibromo-2-butène.

III.2.3 Troisième stratégie de synthèse : couplage organométallique Csp^2-P et fonctionnalisation à partir du 3-bromo-3-butèn-1-ol

Les stratégies de synthèse 1 et 2 ont montré la difficulté d'obtenir le motif $C(sp^2)-P$ lorsque celui-ci n'était pas au préalable préformé. Dans la stratégie de synthèse 3, le motif $C(sp^2)-Br$ est déjà présent dans le produit de départ et l'étape clé réside en l'introduction du groupement phosphonate sur cette double liaison $C=C$ par un couplage organométallique (**Figure III.5**).

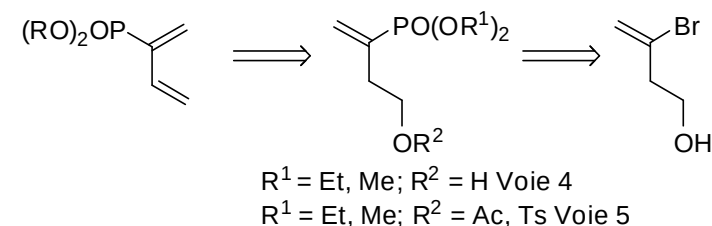
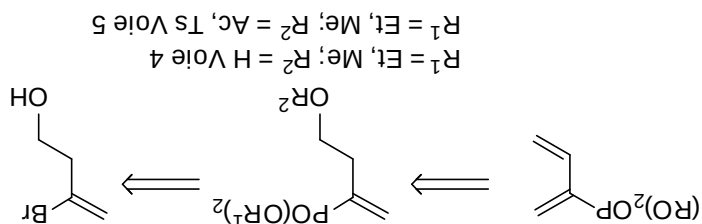


Figure III.5 : Analyse rétrosynthétique des voies de synthèse n° 4 et 5.

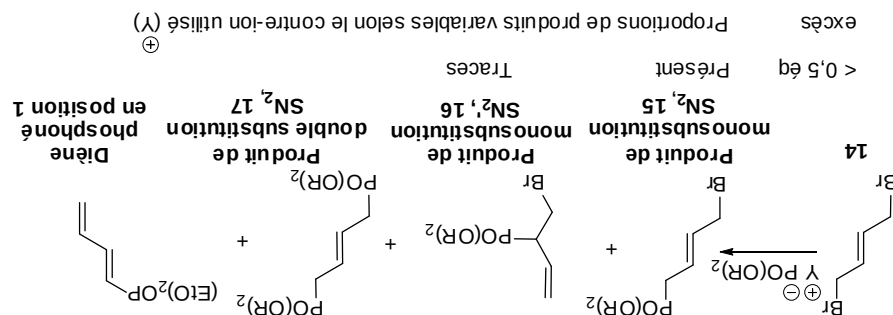
Figure III.5 : Analyse rétrosynthétique des voies de synthèse n° 4 et 5.



Les stratégies de synthèse 1 et 2 ont montré la difficulté d'obtenir le motif $C(sp^2)-P$ lorsque celui-ci n'était pas au préalable préformé. Dans la stratégie de synthèse 3, le motif $C(sp^2)-Br$ est déjà présent dans le produit de départ et l'étape clé réside en l'introduction du groupement phosphonate sur cette double liaison $C=C$ par un couplage organométallique (**Figure III.5**).

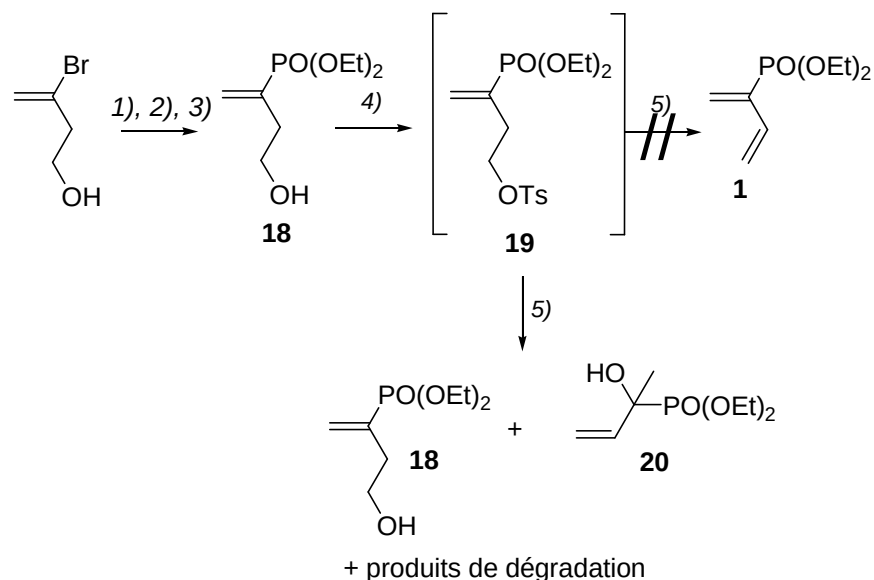
III.2.3 Troisième stratégie de synthèse : couplage organométallique Csp^2-P et fonctionnalisation à partir du 3-bromo-3-butèn-1-ol

Schéma III.5: Addition de divers sels de phosphite sur le 1,4-dibromo-2-butène.



Lors de l'addition du sel sodique de phosphite sur le 1,4-dibromo-2-butène, seules des traces infimes de produit de monosubstitution SN_2' ont été observées, la réaction de substitution SN_2 est très majoritaire devant la réaction de substitution SN_2' (**Schéma III.5**). Même après modification du contre ion sodium par un contre ion plus mou, tel que par exemple le potassium, la réactivité reste inchangée (**Tableau III.3**).

Un couplage d'Hirao à l'aide d'un catalyseur au Pd(0) est tout d'abord réalisé sans protection préalable du groupement alcool (**Schéma III.6**).^[25] Les rendements en produit de couplage **18** sont faibles mais s'avèrent reproductibles. Le groupement alcool est modifié en groupement partant tosylate avec une conversion partielle de 45 %. L'intermédiaire **19** est ensuite mis en présence d'une base encombrée pour éliminer le groupement partant. Malheureusement l'élimination du groupement partant n'a pas lieu, ce qui pourrait être expliqué par la faible acidité de l'hydrogène en α de la double liaison C=C et en β du phosphonate d'éthyle. Le groupement alcool est libéré. De plus un produit de réarrangement **20** a été observé après purification sur colonne.



Conditions réactionnelles :

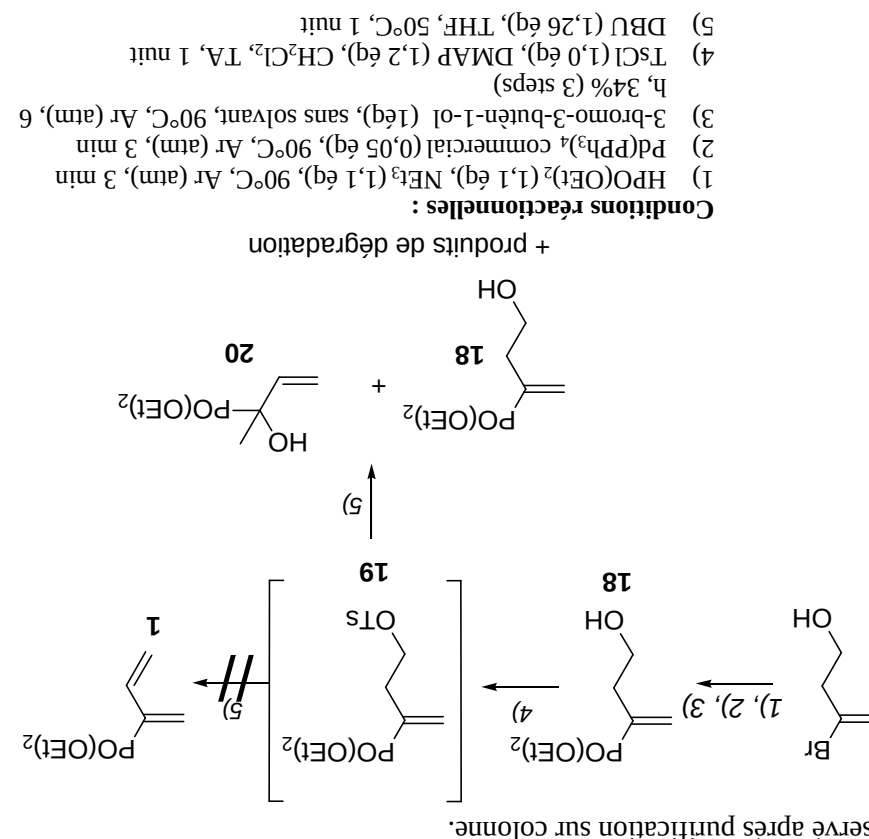
- 1) $\text{HPO}(\text{OEt})_2$ (1,1 éq), NEt_3 (1,1 éq), 90°C , Ar (atm), 3 min
- 2) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ commercial (0,05 éq), 90°C , Ar (atm), 3 min
- 3) 3-bromo-3-butèn-1-ol (1 éq), sans solvant, 90°C , Ar (atm), 6 h, 34% (3 steps)
- 4) TsCl (1,0 éq), DMAP (1,2 éq), CH_2Cl_2 , TA, 1 nuit
- 5) DBU (1,26 éq), THF, 50°C , 1 nuit

Schéma III.6: Couplage d'Hirao et fonctionnalisations lors de la synthèse de **1**.

Dans l'espoir d'améliorer les rendements en produit de couplage, le groupement alcool est tout d'abord modifié en groupement acétate ou

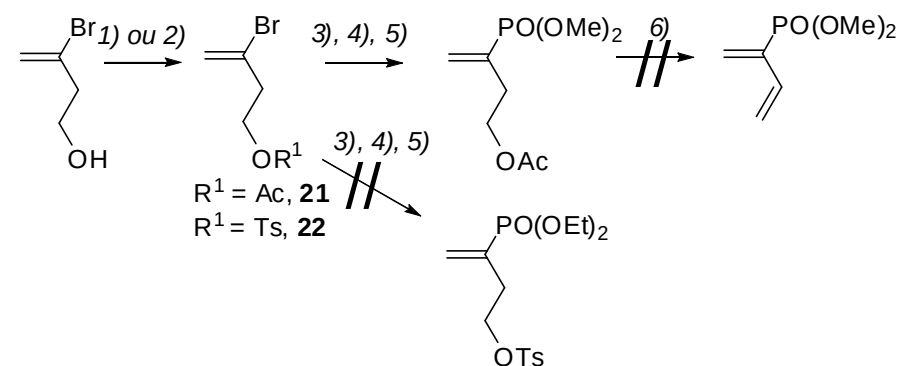
Dans l'espoir d'améliorer les rendements en produit de couplage, le groupement alcool est tout d'abord modifié en groupement acétate ou

Schéma III.6: Couplage d'Hirao et fonctionnalisations lors de la synthèse de **1**.



Un couplage d'Hirao à l'aide d'un catalyseur au Pd(0) est tout d'abord réalisé sans protection préalable du groupement alcool (**Schéma III.6**).^[25] Les rendements en produit de couplage **18** sont faibles mais s'avèrent reproductibles. Le groupement alcool est modifié en groupement partant tosylate avec une conversion partielle de 45 %. L'intermédiaire **19** est ensuite mis en présence d'une base encombrée pour éliminer le groupement partant. Malheureusement l'élimination du groupement partant n'a pas lieu, ce qui pourrait être expliqué par la faible acidité de l'hydrogène en α de la double liaison C=C et en β du phosphonate d'éthyle. Le groupement alcool est libéré. De plus un produit de réarrangement **20** a été observé après purification sur colonne.

tosylate en utilisant des protocoles classiques (**Schéma III.7**). Le couplage d'Hirao est ensuite réalisé sur **21** et **22**. Dans le cas de **22**, seuls des produits de dégradation ont été observés. Dans le cas de **21**, le produit de couplage est présent avec quelques produits de dégradation. De même que précédemment l'élimination du groupement partant, ici l'acétate, ne permet pas l'accès au diène mais à de nombreux produits de dégradation.^[26]



Conditions réactionnelles :

- 1) Si R¹ = Ac : 3-bromo-3-butène-1-ol (1,00 éq), Ac₂O (1,80 éq), pyridine anhydre (6,19 éq), sans solvant, TA, 5h, 53 %
- 2) Si R¹ = Ts : 3-bromo-3-butène-1-ol (1,0 éq), TsCl (1,0 éq), pyridine DMAP (1,2 éq), CH₂Cl₂, TA, 1 nuit, conversion partielle 73% et produit de départ
- 3) HPO(OR²)₂ (1,1 éq), NEt₃ (1,1 éq), 90°C, Ar (atm), 3 min
- 4) Pd(PPh₃)₄ commercial (0,05 éq), 90°C, Ar (atm), 3 min
- 5) 3-bromo-3-butén-1-ol (1,0 éq), sans solvant, TA, 1 nuit, conversion partielle 73% et produit de départ
- 6) Pyrolyse, 150°C

Schéma III.7: Modification du groupement alcool, couplage d'Hirao et fonctionnalisations en vue de l'obtention du diène **1**.

III.2.4 Quatrième stratégie de synthèse : introduction d'un groupement phosphonate via la fonctionnalisation de la méthylvinylcétone

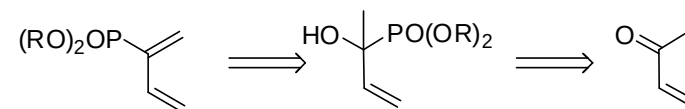
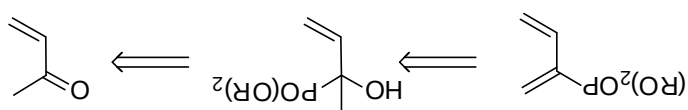


Figure III.6 : Analyse rétrosynthétique de la voie de synthèse n° 6.

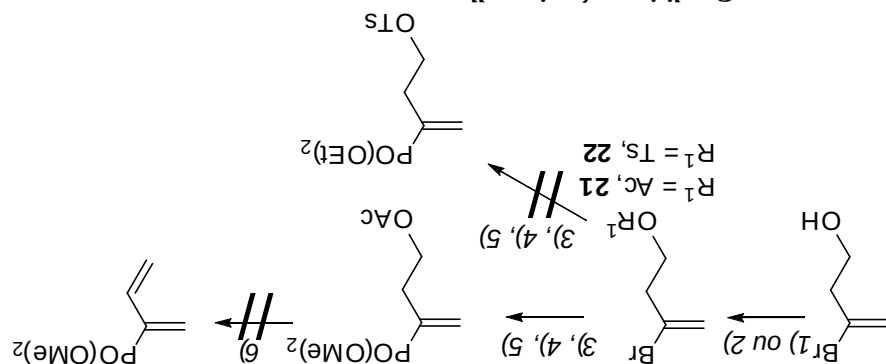
Figure III.6 : Analyse rétrosynthétique de la voie de synthèse n° 6.



III.2.4 Quatrième stratégie de synthèse : introduction d'un groupement phosphonate via la fonctionnalisation de la méthylvinylcétone

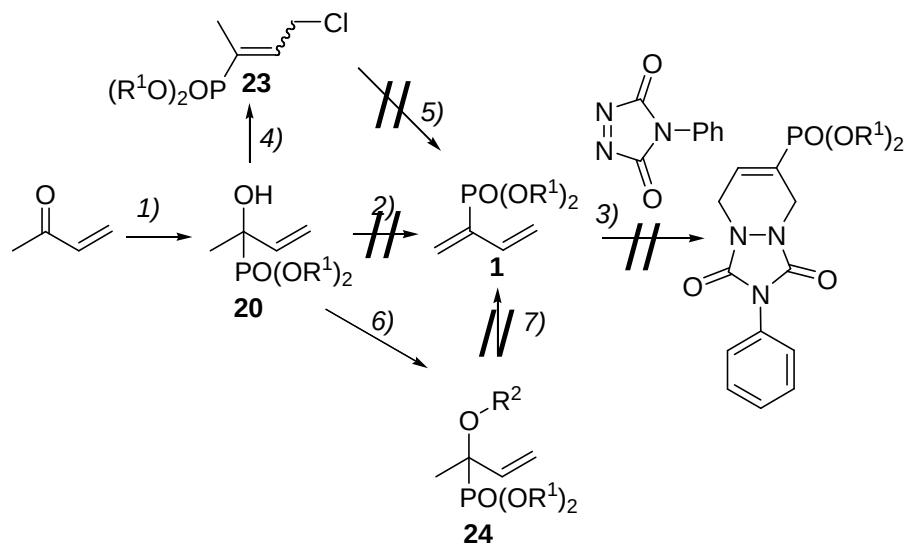
Schéma III.7: Modification du groupement alcool, couplage d'Hirao et fonctionnalisations en vue de l'obtention du diène **1**.

- 1) Si R¹ = Ac : 3-bromo-3-butène-1-ol (1,00 éq), Ac₂O (1,80 éq), pyridine anhydre (6,19 éq), sans solvant, TA, 5h, 53 %
- 2) Si R¹ = Ts : 3-bromo-3-butène-1-ol (1,0 éq), TsCl (1,0 éq), pyridine DMAP (1,2 éq), CH₂Cl₂, TA, 1 nuit, conversion partielle 73% et produit de départ
- 3) HPO(OR²)₂ (1,1 éq), NEt₃ (1,1 éq), 90°C, Ar (atm), 3 min
- 4) Pd(PPh₃)₄ commercial (0,05 éq), 90°C, Ar (atm), 3 min
- 5) 3-bromo-3-butén-1-ol (1,0 éq), sans solvant, TA, 1 nuit, conversion partielle 73% et produit de départ
- 6) Pyrolyse, 150°C



tosylate en utilisant des protocoles classiques (**Schéma III.7**). Le couplage d'Hirao est ensuite réalisé sur **21** et **22**. Dans le cas de **22**, seuls des produits de dégradation ont été observés. Dans le cas de **21**, le produit de couplage est présent avec quelques produits de dégradation. De même que précédemment l'élimination du groupement partant, ici l'acétate, ne permet pas l'accès au diène mais à de nombreux produits de dégradation.^[26]

La stratégie de synthèse 3 a mis en évidence la difficulté de former une double liaison C=C après l'introduction du phosphonate d'éthyle, si ce motif C=C n'est pas à proximité directe du phosphonate. Dans la stratégie de synthèse 4, la double liaison à former est à proximité du phosphonate tandis que la seconde double liaison C=C est déjà présente (**Figure III.6**).



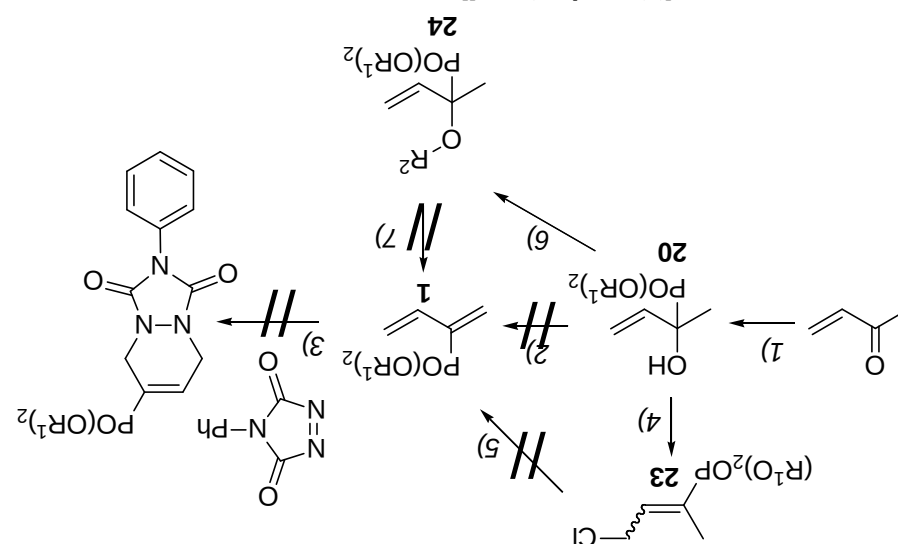
Conditions réactionnelles :

- 1) a) Méthylvinylcétone (1éq), $\text{HPO}(\text{OR}^1)_2$ (1 éq), éther diéthylique anhydre, Ar (atm), 0°C, agitation 3 min
b) Addition d'une solution saturée de R^1ONa (cat) dans R^1OH , Ar (atm), 0°C, agitation 10 min
c) Addition d' H_2SO_4 (cat)
d) Evaporation à 0°C
e) Evaporation TA, $\text{R}^1 = \text{Me}$ 62-100%, $\text{R}^1 = \text{Et}$ 66-89%, $\text{R}^1 = n\text{-Bu}$ 83-100%
- 2) Conditions diverses
- 3) (cf. **Tableau III.4**)
- 4) SOCl_2 (2,69 éq), CH_2Cl_2 anhydre,
 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 52 % (Z/E : 37/63), $\text{R}^1 = \text{Et}$ 71 % (Z/E : 35/65), $\text{R}^1 = n\text{Bu}$ (Z/E : 36/64)
- 5) Conditions diverses (cf. **Tableau III.5**)
- 6) $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{COCF}_3$: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1,1 éq), NEt_3 (2,08 éq), DMAP (0,1 éq), TA, 3h30, 47 %
 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ac}$: Ac_2O (1,1 éq), NEt_3 (2,08 éq), DMAP (0,1 éq), TA, 15h, 47 % avec conversion partielle
- 7) Conditions diverses (cf. **Tableau III.6**)

Schéma III.8 : Introduction du phosphonate sur la méthylvinylcétone et fonctionnalisations de l'intermédiaire **20** en vue de l'obtention du diène **1**.

Schéma III.8 : Introduction du phosphonate sur la méthylvinylcétone et fonctionnalisations de l'intermédiaire **20** en vue de l'obtention du diène **1**.

- 1) a) Méthylvinylcétone (1éq), $\text{HPO}(\text{OR}^1)_2$ (1 éq), éther diéthylique anhydre, Ar (atm), 0°C, agitation 3 min
b) Addition d'une solution saturée de R^1ONa (cat) dans R^1OH , Ar (atm), 0°C, agitation 10 min
c) Addition d' H_2SO_4 (cat)
d) Evaporation à 0°C
e) Evaporation TA, $\text{R}^1 = \text{Me}$ 62-100%, $\text{R}^1 = \text{Et}$ 66-89%, $\text{R}^1 = n\text{-Bu}$ 83-100%
- 2) Conditions diverses
- 3) (cf. **Tableau III.4**)
- 4) SOCl_2 (2,69 éq), CH_2Cl_2 anhydre,
 $\text{R}^1 = \text{Me}$ 52 % (Z/E : 37/63), $\text{R}^1 = \text{Et}$ 71 % (Z/E : 35/65), $\text{R}^1 = n\text{Bu}$ (Z/E : 36/64)
- 5) Conditions diverses (cf. **Tableau III.5**)
- 6) $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{COCF}_3$: $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (1,1 éq), NEt_3 (2,08 éq), DMAP (0,1 éq), TA, 3h30, 47 %
 $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ac}$: Ac_2O (1,1 éq), NEt_3 (2,08 éq), DMAP (0,1 éq), TA, 15h, 47 % avec conversion partielle
- 7) Conditions diverses (cf. **Tableau III.6**)



que la seconde double liaison C=C est déjà présente (**Figure III.6**).

La stratégie de synthèse 3 a mis en évidence la difficulté de former une double liaison C=C après l'introduction du phosphonate d'éthyle, si ce motif C=C n'est pas à proximité directe du phosphonate. Dans la stratégie de synthèse 4, la double liaison à former est à proximité du phosphonate tandis que la seconde double liaison C=C est déjà présente (**Figure III.6**).

L'addition cinétique 1,2 d'un sel de dialkylphosphite sur le carbonyle d'un système α,β -insaturé en présence d'alcoolate de sodium en quantités catalytiques est déjà décrite dans la littérature (**Schéma III.8**).^[27,28] Le mode opératoire a été reproduit pour obtenir **20** avec de bons rendements. Dans un premier temps, différentes méthodologies ont été testées pour déshydrater directement l'alcool, obtenir le diène *in situ* puis le piéger avec un diénophile réactif: le 4-phényl-3*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione (**Tableau III.4**).^[13] Quelle que soit la méthode testée, ni le diène **1**, ni le cycloadduit correspondant n'ont été obtenus, le plus souvent on observe la dégradation du groupement phosphonate.

L'addition cinétique 1,2 d'un sel de dialkylphosphite sur le carbonyle d'un système α,β -insaturé en présence d'alcoolate de sodium en quantités catalytiques est déjà décrite dans la littérature (**Schéma III.8**).^[27,28] Le mode opératoire a été reproduit pour obtenir **20** avec de bons rendements. Dans un premier temps, différentes méthodologies ont été testées pour déshydrater directement l'alcool, obtenir le diène *in situ* puis le piéger avec un diénophile réactif: le 4-phényl-3*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione (**Tableau III.4**).^[13] Quelle que soit la méthode testée, ni le diène **1**, ni le cycloadduit correspondant n'ont été obtenus, le plus souvent on observe la dégradation du groupement phosphonate.

Tableau III.4 : Différentes méthodologies employées pour essayer de déshydrater le groupement alcool de 20.

En.	R ¹	Conditions	Piège DA	Observations
1	Et	APTS (0,1 éq), CCl ₄ , reflux, 4h	/	Hydroxyphosphonate de départ et produits de dégradation du phosphonate.
2		(CF ₃) ₂ O (1,1 éq), NEt ₃ (2,08 éq), DMAP (0,1 éq), TA, 21h	/	Formation de l'intermédiaire avec groupement OCCOCF ₃ .
3		CDCl ₃ , reflux prolongé	/	Hydroxyphosphonate de départ et nombreux produits de dégradation du phosphonate.
4	Me	DMSO-d, chauffage de 90°C à 130°C	/	- à T<120°C, hydroxyphosphonate de départ - à T>130°C hydroxyphosphonate de départ, hydrolyse partielle du phosphonate et produits de dégradation du phosphonate.
5		DMSO ^a , 160°C	1 éq	Hydroxyphosphonate de départ, hydrolyse partielle du phosphonate et produits de dégradation du phosphonate
6		DCC (1 éq), CuCl ₂ (0,07 éq), CH ₂ Cl ₂ anhydre, 40°C, 8h	/	Hydroxyphosphonate de départ, traces des dérivés chlorés et traces de l'intermédiaire avec le DCC.
7	Me	DCC (1 éq), CuCl ₂ (0,07 éq), xylène, de 120 à 140°C, de 1h à 8h	/	-à T<130°C, hydroxyphosphonate de départ -à T>140°C produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.
8		DCC (1 éq), CuCl ₂ (0,07 éq), xylène, reflux, 2h30	1 éq	Piège diaza, produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.
9		MgSO ₄ , sans solvant, MW (500W, 100°C), 1h30	/	Formation d'un complexe avec le Mg et l'hydroxyphosphonate de départ.

Tableau III.4 : Différentes méthodologies employées pour essayer de déshydrater le groupement alcool de 20.

En.	R ¹	Conditions	Piège DA	Observations
1	Et	APTS (0,1 éq), CCl ₄ , reflux, 4h	/	Hydroxyphosphonate de départ et produits de dégradation du phosphonate.
2		(CF ₃) ₂ O (1,1 éq), NEt ₃ (2,08 éq), DMAP (0,1 éq), TA, 21h	/	Formation de l'intermédiaire avec groupement OCCOCF ₃ .
3		CDCl ₃ , reflux prolongé	/	Hydroxyphosphonate de départ et nombreux produits de dégradation du phosphonate.
4	Me	DMSO-d, chauffage de 90°C à 130°C	/	- à T<120°C, hydroxyphosphonate de départ - à T>130°C hydroxyphosphonate de départ, hydrolyse partielle du phosphonate et produits de dégradation du phosphonate.
5		DMSO ^a , 160°C	1 éq	Hydroxyphosphonate de départ, hydrolyse partielle du phosphonate et produits de dégradation du phosphonate
6		DCC (1 éq), CuCl ₂ (0,07 éq), CH ₂ Cl ₂ anhydre, 40°C, 8h	/	Hydroxyphosphonate de départ, traces des dérivés chlorés et traces de l'intermédiaire avec le DCC.
7	Me	DCC (1 éq), CuCl ₂ (0,07 éq), xylène, de 120 à 140°C, de 1h à 8h	/	-à T<130°C, hydroxyphosphonate de départ -à T>140°C produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.
8		DCC (1 éq), CuCl ₂ (0,07 éq), xylène, reflux, 2h30	1 éq	Piège diaza, produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.
9		MgSO ₄ , sans solvant, MW (500W, 100°C), 1h30	/	Formation d'un complexe avec le Mg et l'hydroxyphosphonate de départ.

Le groupement alcool est ensuite modifié en bon groupement partant par une méthodologie classique (**Schéma III.8**). L'utilisation de différentes bases, de chauffage dans le DMSO ou de déhydropalladation n'ont pas permis d'isoler le diène **1**; dans la plupart des cas le diène **1** apparaît comme peu stable et polymérise (**Tableau III.5**).^[29]

Tableau III.5 : Différentes méthodologies employer pour essayer d'éliminer le groupement partant de **24**.

Entrées	R ¹	R ²	Conditions	Observations
1	Et	COCF ₃	DBU (1,3 éq), THF, reflux, 3h	Produits de dégradation, polymère.
2	Me	COCF ₃	DMSO d, chauffage de 90°C à 130°C	- à T<120°C, hydroxyphosphonate de départ, produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.
3	Me	COCF ₃	LDA (1,1 éq), THF, -70°C, 1h	Hydroxyphosphonate de départ, produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.
4	Me	Ac	1) Pd(OAc) ₂ (0,01 éq), PBu ₃ (3 éq), dioxane, TA, 5 min 2) Addition du piège diaza 3) reflux, 1h	Trace de réactif de départ, piège diaza, produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.

Au vu des difficultés à éliminer des groupements partants tels que l'acétate, un dernier groupement partant, le chlore, est testé. La chloration de **20** à l'aide de chlorure de thionyle permet l'obtention de dérivés chlorés **23** sous la forme de deux isomères (séparables par chromatographie sur colonne) à l'aide d'un mécanisme de transposition.^[30-32] L'utilisation de différentes bases sur les isomères chlorés **23** ne permet pas non plus l'obtention du diène **1** (**Tableau III.6**). Comme précédemment dans la

Le groupement alcool est ensuite modifié en bon groupement partant par une méthodologie classique (**Schéma III.8**). L'utilisation de différentes bases, de chauffage dans le DMSO ou de déhydropalladation n'ont pas permis d'isoler le diène **1**; dans la plupart des cas le diène **1** apparaît comme peu stable et polymérise (**Tableau III.5**).^[29]

Tableau III.5 : Différentes méthodologies employer pour essayer d'éliminer le groupement partant de **24**.

Entrées	R ¹	R ²	Conditions	Observations
1	Et	COCF ₃	DBU (1,3 éq), THF, reflux, 3h	Produits de dégradation, polymère.
2	Me	COCF ₃	DMSO d, chauffage de 90°C à 130°C	- à T<120°C, hydroxyphosphonate de départ et produits de dégradation du phosphonate. - à T>130°C hydrolyse partielle du phosphonate et produits de dégradation du phosphonate.
3	Me	COCF ₃	LDA (1,1 éq), THF, -70°C, 1h	Hydroxyphosphonate de départ, produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.
4	Me	Ac	1) Pd(OAc) ₂ (0,01 éq), PBu ₃ (3 éq), dioxane, TA, 5 min 2) Addition du piège diaza 3) reflux, 1h	Trace de réactif de départ, piège diaza, produits de dégradation du phosphonate, polymérisation.

Au vu des difficultés à éliminer des groupements partants tels que l'acétate, un dernier groupement partant, le chlore, est testé. La chloration de **20** à l'aide de chlorure de thionyle permet l'obtention de dérivés chlorés **23** sous la forme de deux isomères (séparables par chromatographie sur colonne) à l'aide d'un mécanisme de transposition.^[30-32] L'utilisation de différentes bases sur les isomères chlorés **23** ne permet pas non plus l'obtention du diène **1** (**Tableau III.6**). Comme précédemment dans la

plupart des cas le groupement phosphonate est dégradé et des traces de polymère sont observées.

Tableau III.6 : Essais d'élimination du groupement chlore de **23** à l'aide de différentes bases.

Entrées	R ¹	Conditions	Piège DA	Observations
1	Me	DBU (1,3 éq), THF, reflux, 3h	/	Produits de dégradation du phosphonate, polymère.
2	Et	DBU (1,3 éq), THF, reflux, 18h	/	Produits de dégradation du phosphonate, polymère.
3	Et	NEt ₃ (excès), sans solvant, TA, 1 jour à 50°C	/	Uniquement isomères chlorés de départ.
4	Me	LDA (1,1 éq), THF, -70°C, 1h	/	Traces de dérivés chlorés de départ, produits de dégradation du phosphonate, polymère.
5	Bu	LDA (1,1 éq), THF, -70°C, 1h	/	Isomères chlorés de départ, hydroxyphosphonate (O), produits de dégradation du phosphonate et polymère.
6	Bu	KHMDS (1,1 éq), THF, -70°C, 1h	/	Traces de dérivés chlorés de départ, produits de dégradation du phosphonate, polymère.

En conclusion le 2-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle n'a pu être synthétisé. Cette espèce a été observée sous forme de traces ou sous forme de polymère dans différents essais de synthèse. Ce diène phosphoné en position 2 s'avère donc peu stable dans diverses conditions expérimentales comparé à son analogue en position 1. Une publication récente décrit la synthèse d'un dérivé du 2-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle substitué en position 1 par un groupement méthyle, les modes opératoires ont été reproduits.

plupart des cas le groupement phosphonate est dégradé et des traces de polymère sont observées.

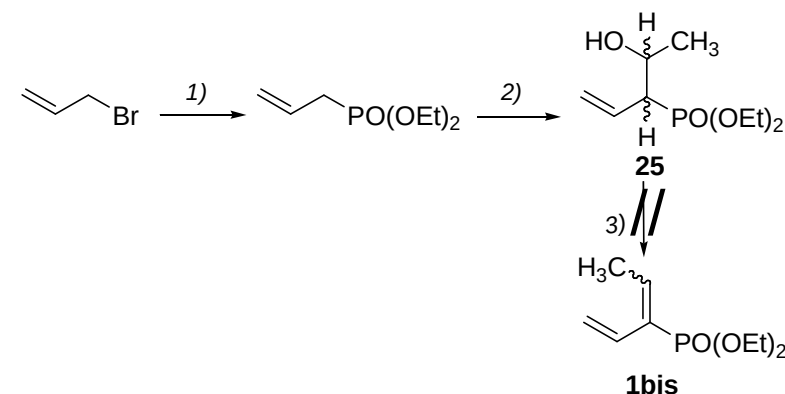
Tableau III.6 : Essais d'élimination du groupement chlore de **23** à l'aide de différentes bases.

Entrées	R ¹	Conditions	Piège DA	Observations
1	Me	DBU (1,3 éq), THF, reflux, 3h	/	Produits de dégradation du phosphonate, polymère.
2	Et	DBU (1,3 éq), THF, reflux, 18h	/	Produits de dégradation du phosphonate, polymère.
3	Et	NEt ₃ (excès), sans solvant, TA, 1 jour à 50°C	/	Uniquement isomères chlorés de départ.
4	Me	LDA (1,1 éq), THF, -70°C, 1h	/	Traces de dérivés chlorés de départ, produits de dégradation du phosphonate, polymère.
5	Bu	LDA (1,1 éq), THF, -70°C, 1h	/	Isomères chlorés de départ, hydroxyphosphonate (O), produits de dégradation du phosphonate et polymère.
6	Bu	KHMDS (1,1 éq), THF, -70°C, 1h	/	Traces de dérivés chlorés de départ, produits de dégradation du phosphonate, polymère.

En conclusion le 2-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle n'a pu être synthétisé. Cette espèce a été observée sous forme de traces ou sous forme de polymère dans différents essais de synthèse. Ce diène phosphoné en position 2 s'avère donc peu stable dans diverses conditions expérimentales comparé à son analogue en position 1. Une publication récente décrit la synthèse d'un dérivé du 2-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle substitué en position 1 par un groupement méthyle, les modes opératoires ont été reproduits.

III.2.5 Reproduction de modes opératoires décrits par H. Al Badri ^[13]

La réaction de Michaelis-Arbuzov entre le bromure d'allyle et la triéthylphosphite donne accès après distillation à l'allylphosphonate d'éthyle avec de bons rendements. Après addition de l'anion lithié dérivé de l'allylphosphonate sur l'acétaldéhyde, un mélange de deux diastéréoisomères **25** est obtenu. Malheureusement la dernière étape de déshydratation par le DCC en présence de chlorure de Cu(II) catalytique a échoué, ne permettant pas d'obtenir le diène **1bis** mais seulement l'intermédiaire formé entre le groupement alcool et le DCC.



Conditions réactionnelles :

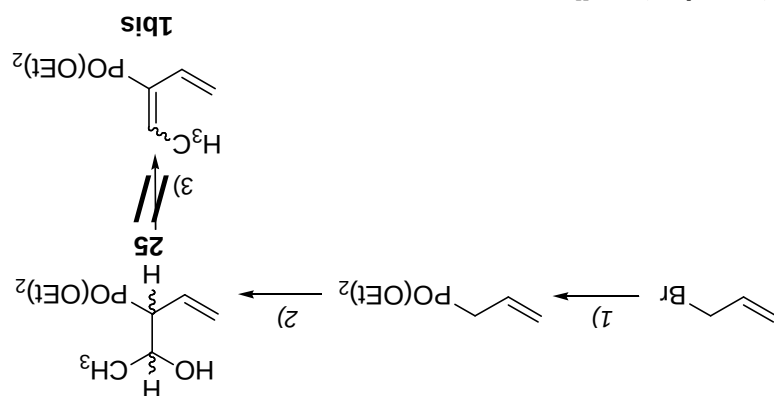
- 1) P(OEt)₃, sans solvant, 80°C, 1 nuit, 60-66 % après distillation
- 2) a) LDA THF, -20°C, bullage d'Ar
b) Refroidissement à -78°C, addition goutte à goutte de l'allylphosphonate d'éthyle, 30 min, bullage d'Ar
c) Addition goutte à goutte du MeCHO (1 éq), THF, -78°C, bullage d'Ar
d) -78°C, 1h, bullage d'Ar
e) HCl (1N), -78°C, bullage d'Ar
f) Retour à TA, bullage d'Ar, 73 % brut
- 3) DCC, CuCl₂ cat, CH₂Cl₂ anhydre, reflux

Schéma III.9 : Méthodologie d'H. Al Badri.

En conclusion, l'addition d'un groupement supplémentaire méthyle sur le 2-phosphono-1,3-butadiène permettrait une légère stabilisation du diène, mais sa préparation s'avère toujours délicate et donc ce diène ne peut en aucun cas être considéré comme un produit de départ pour une étude

III.2.5 Reproduction de modes opératoires décrits par H. Al Badri ^[13]

La réaction de Michaelis-Arbuzov entre le bromure d'allyle et la triéthylphosphite donne accès après distillation à l'allylphosphonate d'éthyle avec de bons rendements. Après addition de l'anion lithié dérivé de l'allylphosphonate sur l'acétaldéhyde, un mélange de deux diastéréoisomères **25** est obtenu. Malheureusement la dernière étape de déshydratation par le DCC en présence de chlorure de Cu(II) catalytique a échoué, ne permettant pas d'obtenir le diène **1bis** mais seulement l'intermédiaire formé entre le groupement alcool et le DCC.



Conditions réactionnelles :

- 1) P(OEt)₃, sans solvant, 80°C, 1 nuit, 60-66 % après distillation
- 2) a) LDA THF, -20°C, bullage d'Ar
b) Refroidissement à -78°C, addition goutte à goutte de l'allylphosphonate d'éthyle, 30 min, bullage d'Ar
c) Addition goutte à goutte du MeCHO (1 éq), THF, -78°C, bullage d'Ar
d) -78°C, 1h, bullage d'Ar
e) HCl (1N), -78°C, bullage d'Ar
f) Retour à TA, bullage d'Ar, 73 % brut
- 3) DCC, CuCl₂ cat, CH₂Cl₂ anhydre, reflux

Schéma III.9 : Méthodologie d'H. Al Badri.

En conclusion, l'addition d'un groupement supplémentaire méthyle sur le 2-phosphono-1,3-butadiène permettrait une légère stabilisation du diène, mais sa préparation s'avère toujours délicate et donc ce diène ne peut en aucun cas être considéré comme un produit de départ pour une étude

systématique de cycloadditions [4+2]. La synthèse de diènes phosphonés en position 2 est donc définitivement abandonnée.

III.3 Références bibliographiques

- [1] Kosolapoff, G.M. Monsanto Chemical Company, *brevet US* **1943**, 2, 389-576 ; Kosolapoff, G.M. *Izv. Akad. Nauk SSSR Seriya Khimicheskaya* **1956**, 923.
- [2] Pudovick, A.N., Ishmaeva, E.A. *Zh. Org. Khim.* **1968**, 38, 11, 197-198.
- [3] Lavielle, G. ; Strutz, G. ; Normant, H. *Bulletin de la Société Chimique* **1976**, 1369.
- [4] Gurevich, I.E.; Tebby, J-C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 10, 1259-1264.
- [5] Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Zh. Org.Khim.* **1991**, 61, 9, 2122-2123 ; Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **1993**, 63, 2, 220-225.
- [6] Christov, V.C. *Phosphorus, Sulphur, Silicon Relat. Elemm.* **1998**, 32, 73-77 and 79-83.
- [7] Okauchi, T.; Yano, T.; Furkamachi, T.; Ichikavwa, J.; Minami, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 40, 5337-5340.
- [8] Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **1991**, 61, 9.2, 1967-1968
- [9] Kobayashi, Y.; William, A.D. *Organic Lett.* **2002**, 4, 24, 4241-4144.
- [10] Al Badri, H.; About-Joudet, E.; Collignon, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 17, 2951-2954.
- [11] Quntar, A.A.A.; Srebnik, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 9, 1379-1381.
- [12] Han, L-B. ; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 18, 1571-1572; Han, L-B. ; Ono, Y.; Yazawa, H. *Organic Letters* **2005**, 7, 14, 2909-2911.
- [13] Al-Badri, H. ; About-Jaudé, E. ; Collignon, N. *Synthesis* **1994**, 1072-1078.
- [14] Huché, M. ; Cresson, P. *Bull. Soc. Chim. France* **1975**, 3-4, 800-804.

systématique de cycloadditions [4+2]. La synthèse de diènes phosphonés en position 2 est donc définitivement abandonnée.

III.3 Références bibliographiques

- [1] Kosolapoff, G.M. Monsanto Chemical Company, *brevet US* **1943**, 2, 389-576 ; Kosolapoff, G.M. *Izv. Akad. Nauk SSSR Seriya Khimicheskaya* **1956**, 923.
- [2] Pudovick, A.N., Ishmaeva, E.A. *Zh. Org. Khim.* **1968**, 38, 11, 197-198.
- [3] Lavielle, G. ; Strutz, G. ; Normant, H. *Bulletin de la Société Chimique* **1976**, 1369.
- [4] Gurevich, I.E.; Tebby, J-C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1995**, 10, 1259-1264.
- [5] Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Zh. Org.Khim.* **1991**, 61, 9, 2122-2123 ; Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **1993**, 63, 2, 220-225.
- [6] Christov, V.C. *Phosphorus, Sulphur, Silicon Relat. Elemm.* **1998**, 32, 73-77 and 79-83.
- [7] Okauchi, T.; Yano, T.; Furkamachi, T.; Ichikavwa, J.; Minami, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 40, 5337-5340.
- [8] Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **1991**, 61, 9.2, 1967-1968
- [9] Kobayashi, Y.; William, A.D. *Organic Lett.* **2002**, 4, 24, 4241-4144.
- [10] Al Badri, H.; About-Joudet, E.; Collignon, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 17, 2951-2954.
- [11] Quntar, A.A.A.; Srebnik, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 9, 1379-1381.
- [12] Han, L-B. ; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 18, 1571-1572; Han, L-B. ; Ono, Y.; Yazawa, H. *Organic Letters* **2005**, 7, 14, 2909-2911.
- [13] Al-Badri, H. ; About-Jaudé, E. ; Collignon, N. *Synthesis* **1994**, 1072-1078.
- [14] Huché, M. ; Cresson, P. *Bull. Soc. Chim. France* **1975**, 3-4, 800-804.

- [15] Robiette, R. ; Thèse UCL **2003**, *Développement d'une voie générale d'accès aux dérivés β - et γ - aminophosphoniques par réaction de Diels-Alder approches expérimentale et théorique*.
- [16] Monbaliu, J-C. ; Thèse UCL **2008**, *Novel strategies towards aminophosphonic derivatives [4+2] cycloaddition*.
- [17] Shellmaner, D.F. ; Gleason, D.C. ; Vaughan, G.G. ; Ryu, J.A. ; Titterington, P.K. ; Heasley, V.L. ; Lehman, J.J. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 171-176 ; Heasley, V.L. ; Chamberlain, P.H. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2, 539-541.
- [18] Keegsha, H.D.; Verkrujsse, H.A.; Bradsma, L. *Synthetic Commun.* **1991**, 21, 5, 721-726.
- [19] Ogasawara, M. ; Ge, Y. ; Uetake, K. ; Fan, L. ; Takashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10, 3871-3876.
- [20] Hatch, L.F.; Gardner, P.D.; Gilbert, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5943-5946.
- [21] Chou, T-S; Lee, S.J.; Peng, M-L; Sun, D-J. ; Chou, S.S.P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 13, 3027-3021.
- [22] Bader, H. ; Hopf, H. ; Sieper, K. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 383-384.
- [23] Wille, F. ; Horst, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 591, 177-191.
- [24] Bailey, W.J.; Cummins, E.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 7, 1932-1936.
- [25] Hirao, T. ; Masunaka, T. ; Yamada, N. ; Oshiro, Y. ; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 909-913 ; Hirao, T. ; Masunaka, T. ; Oshiro, Y. ; Agawa, T. *Synthesis Commun.* **1991**, 56-57
- [26] Shi, B. ; Ji, S. ; Dabbagh, H.A. ; Davis, B.H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 845-849 ; Bailey, W.J. ; Hewitt, J.J. *J. Org. Chem.* **1956**, 543-546 ; Hall, R.A. ; Stephens, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 11, 2565-2568.
- [27] Öhler, E.; Zbiral, E. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 175-184, Öhler, E.; Kotzinger, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 269-280
- [28] Evans, D.A. ; Johnson, J.S. ; Olkava, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8, 1635-1649.
- [29] Tsuji, J. ; Yamakava, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 24, 2075-2078 ; Trost, B.M. ; Verhoever, T.R. ; Fortunak, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 25, 2301-2304 ; Takahashi, T. ; Nakagawa, N. ; Hiroshima, T. ; Yamoda, H. ; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4333-4336;
- [15] Robiette, R. ; Thèse UCL **2003**, *Développement d'une voie générale d'accès aux dérivés β - et γ - aminophosphoniques par réaction de Diels-Alder approches expérimentale et théorique*.
- [16] Monbaliu, J-C. ; Thèse UCL **2008**, *Novel strategies towards aminophosphonic derivatives [4+2] cycloaddition*.
- [17] Shellmaner, D.F. ; Gleason, D.C. ; Vaughan, G.G. ; Ryu, J.A. ; Titterington, P.K. ; Heasley, V.L. ; Lehman, J.J. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 171-176 ; Heasley, V.L. ; Chamberlain, P.H. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2, 539-541.
- [18] Keegsha, H.D.; Verkrujsse, H.A.; Bradsma, L. *Synthetic Commun.* **1991**, 21, 5, 721-726.
- [19] Ogasawara, M. ; Ge, Y. ; Uetake, K. ; Fan, L. ; Takashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10, 3871-3876.
- [20] Hatch, L.F.; Gardner, P.D.; Gilbert, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5943-5946.
- [21] Chou, T-S; Lee, S.J.; Peng, M-L; Sun, D-J. ; Chou, S.S.P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 13, 3027-3021.
- [22] Bader, H. ; Hopf, H. ; Sieper, K. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 383-384.
- [23] Wille, F. ; Horst, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 591, 177-191.
- [24] Bailey, W.J.; Cummins, E.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 7, 1932-1936.
- [25] Hirao, T. ; Masunaka, T. ; Yamada, N. ; Oshiro, Y. ; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 909-913 ; Hirao, T. ; Masunaka, T. ; Oshiro, Y. ; Agawa, T. *Synthesis Commun.* **1991**, 56-57
- [26] Shi, B. ; Ji, S. ; Dabbagh, H.A. ; Davis, B.H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 845-849 ; Bailey, W.J. ; Hewitt, J.J. *J. Org. Chem.* **1956**, 543-546 ; Hall, R.A. ; Stephens, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 11, 2565-2568.
- [27] Öhler, E.; Zbiral, E. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 175-184, Öhler, E.; Kotzinger, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 269-280
- [28] Evans, D.A. ; Johnson, J.S. ; Olkava, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8, 1635-1649.
- [29] Tsuji, J. ; Yamakava, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 24, 2075-2078 ; Trost, B.M. ; Verhoever, T.R. ; Fortunak, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 25, 2301-2304 ; Takahashi, T. ; Nakagawa, N. ; Hiroshima, T. ; Yamoda, H. ; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4333-4336;

- [15] Robiette, R. ; Thèse UCL **2003**, *Développement d'une voie générale d'accès aux dérivés β - et γ - aminophosphoniques par réaction de Diels-Alder approches expérimentale et théorique*.
- [16] Monbaliu, J-C. ; Thèse UCL **2008**, *Novel strategies towards aminophosphonic derivatives [4+2] cycloaddition*.
- [17] Shellmaner, D.F. ; Gleason, D.C. ; Vaughan, G.G. ; Ryu, J.A. ; Titterington, P.K. ; Heasley, V.L. ; Lehman, J.J. *J. Fluorine Chem.* **2003**, 123, 171-176 ; Heasley, V.L. ; Chamberlain, P.H. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 2, 539-541.
- [18] Keegsha, H.D.; Verkrujsse, H.A.; Bradsma, L. *Synthetic Commun.* **1991**, 21, 5, 721-726.
- [19] Ogasawara, M. ; Ge, Y. ; Uetake, K. ; Fan, L. ; Takashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10, 3871-3876.
- [20] Hatch, L.F.; Gardner, P.D.; Gilbert, R.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5943-5946.
- [21] Chou, T-S; Lee, S.J.; Peng, M-L; Sun, D-J. ; Chou, S.S.P. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 13, 3027-3021.
- [22] Bader, H. ; Hopf, H. ; Sieper, K. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 383-384.
- [23] Wille, F. ; Horst, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1955**, 591, 177-191.
- [24] Bailey, W.J.; Cummins, E.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 7, 1932-1936.
- [25] Hirao, T. ; Masunaka, T. ; Yamada, N. ; Oshiro, Y. ; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1982**, 55, 909-913 ; Hirao, T. ; Masunaka, T. ; Oshiro, Y. ; Agawa, T. *Synthesis Commun.* **1991**, 56-57
- [26] Shi, B. ; Ji, S. ; Dabbagh, H.A. ; Davis, B.H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 845-849 ; Bailey, W.J. ; Hewitt, J.J. *J. Org. Chem.* **1956**, 543-546 ; Hall, R.A. ; Stephens, C.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 11, 2565-2568.
- [27] Öhler, E.; Zbiral, E. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 175-184, Öhler, E.; Kotzinger, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1993**, 269-280
- [28] Evans, D.A. ; Johnson, J.S. ; Olkava, E.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8, 1635-1649.
- [29] Tsuji, J. ; Yamakava, T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 24, 2075-2078 ; Trost, B.M. ; Verhoever, T.R. ; Fortunak, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 25, 2301-2304 ; Takahashi, T. ; Nakagawa, N. ; Hiroshima, T. ; Yamoda, H. ; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4333-4336;

- Mandai, T. ; Matsumoto, T. ; Nakao, Y. ; Teramoto, H. ; Kawada, M. ; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 18, 2549-2552
- [30] Kumaraswamy, S.R.; Selvi, R.S.; Swamy, K.C.K. *Synthesis* **1997**, 207-212.
- [31] Muthiah, C.; Kumar, K.P.; Mani, C.A.; Swamy, K.C.K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3733-3737.
- [32] Yamashita, M.; Morizane, T.; Fujita, K.; Nakatani, K.; Inokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2, 812-814.

- Mandai, T. ; Matsumoto, T. ; Nakao, Y. ; Teramoto, H. ; Kawada, M. ; Tsuji, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 18, 2549-2552
- [30] Kumaraswamy, S.R.; Selvi, R.S.; Swamy, K.C.K. *Synthesis* **1997**, 207-212.
- [31] Muthiah, C.; Kumar, K.P.; Mani, C.A.; Swamy, K.C.K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3733-3737.
- [32] Yamashita, M.; Morizane, T.; Fujita, K.; Nakatani, K.; Inokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 2, 812-814.

**REACTIVITE DU 1-PHOSPHONO-1,3-
BUTADIENE AVEC DIFFERENTS
HETERODIENOPHILES
ET FONCTIONALISATIONS
DES CYCLOADDUITS OBTENUS**

CHAPITRE IV.

CHAPITRE IV.

**REACTIVITE DU 1-PHOSPHONO-1,3-
BUTADIENE AVEC DIFFERENTS
HETERODIENOPHILES**

**ET FONCTIONALISATIONS
DES CYCLOADDUITS OBTENUS**

IV.1 Avant Propos

La synthèse du 2-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle s'est révélée impossible (cf. Chapitre III). La préparation du 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle a, quand à elle, été déjà développée au sein de notre laboratoire à l'aide d'une synthèse multigramme. Ce diène a été testé précédemment, principalement dans des réactions de Diels-Alder avec des hétérodiénophiles. Les limites de réactivité de ce diène dans la réaction de Diels-Alder n'ont jusque là jamais été testées.

IV.2 Principaux thèmes abordés dans la publication

Les limites de réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle ont été testées avec différents diénophiles (hétérodiénophiles et diénophiles carbonés) ainsi que différents modes de chauffage. De plus, les cycloadduits obtenus après réaction de Diels-Alder avec divers hétérodiénophiles comportent divers groupes (liaison hétérocyclique, double liaison C=C, phosphonate de diéthyle) qui sont indépendamment fonctionnalisables, permettant l'accès à des molécules cycliques ou linéaires multifonctionnalisées selon des séquences réactionnelles : réaction de Diels-Alder/fonctionnalisation 1/ (fonctionnalisation 2) (**Figure IV.1**).

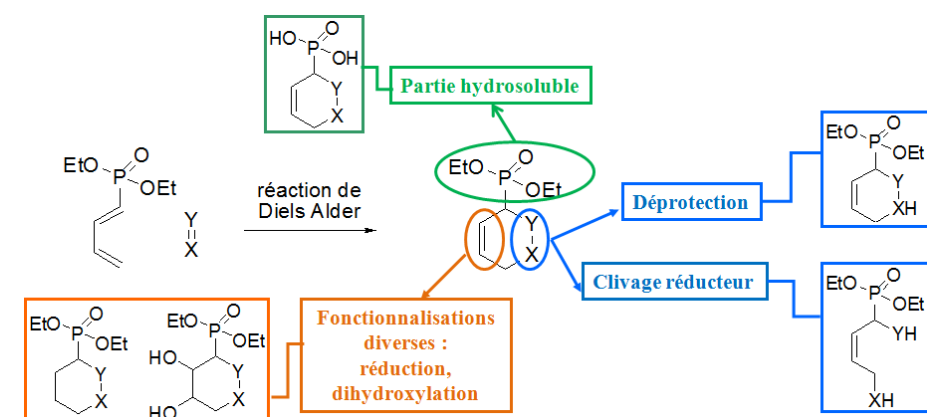


Figure IV.1 : Fonctionnalisations des différents groupes fonctionnels du cycloadduit obtenu par réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle.

IV.1 Avant Propos

La synthèse du 2-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle s'est révélée impossible (cf. Chapitre III). La préparation du 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle a, quand à elle, été déjà développée au sein de notre laboratoire à l'aide d'une synthèse multigramme. Ce diène a été testé précédemment, principalement dans des réactions de Diels-Alder avec des hétérodiénophiles. Les limites de réactivité de ce diène dans la réaction de Diels-Alder n'ont jusque là jamais été testées.

IV.2 Principaux thèmes abordés dans la publication

Les limites de réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle ont été testées avec différents diénophiles (hétérodiénophiles et diénophiles carbonés) ainsi que différents modes de chauffage. De plus, les cycloadduits obtenus après réaction de Diels-Alder avec divers hétérodiénophiles comportent divers groupes (liaison hétérocyclique, double liaison C=C, phosphonate de diéthyle) qui sont indépendamment fonctionnalisables, permettant l'accès à des molécules cycliques ou linéaires multifonctionnalisées selon des séquences réactionnelles : réaction de Diels-Alder/fonctionnalisation 1/ (fonctionnalisation 2) (**Figure IV.1**).

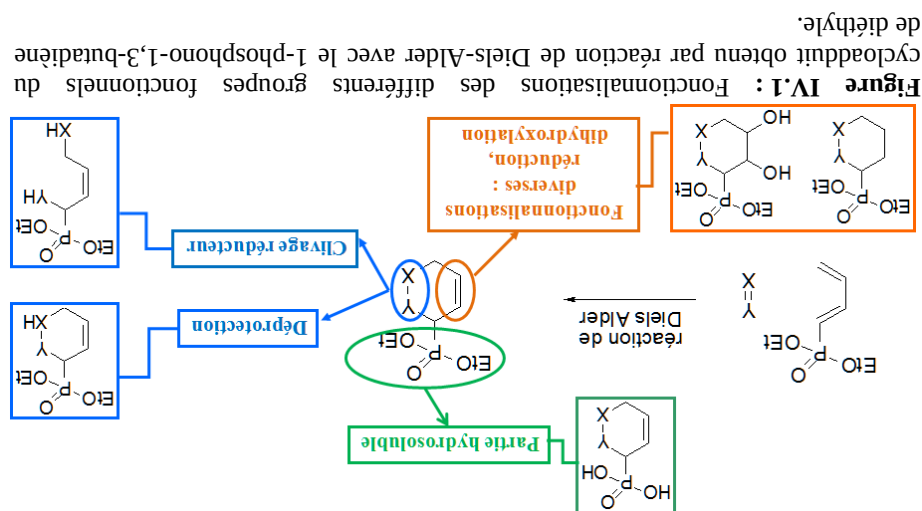


Figure IV.1 : Fonctionnalisations des différents groupes fonctionnels du cycloadduit obtenu par réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle.

IV.3 Review

Cette review a été publiée dans *Targets in Heterocyclic Systems, Reviews and Accounts on Heterocyclic Chemistry*, **2010**, volume 14, p 49-78, éditeurs O.A. Attanasi, D. Spinelli, Société Italienne de Chimie, Division de Chimie Médicinale.

Title Hetero Diels-Alder (HDA) reactions of 1-phosphono-1,3-butadienes with azo and nitrosodienophiles : an entry towards versatile heterocyclic synthons for aminophosphonic compounds.

Authors Jean-Christophe Monbaliu, Elise Villemin, Benjamin Elias and Jacqueline Marchand-Brynaert*

Affiliations Université Catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Bâtiment Lavoisier, Place Louis Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

*Auteur de correspondance. : e-mail:jacqueline.marchand@uclouvain.be

Abstract

The review describes an original and general approach to the synthesis of various γ -amino-phosphonate derivatives of potential interest in medicinal chemistry. The strategy is based on the [4+2] cycloadditions of 1-phosphono-1,3-butadienes with azo ($N=N$) and nitroso ($O=N$) dienophiles, as the key step leading to the corresponding six-membered heterocycles, namely 6-phosphono-3,6-dihydro-1,2-pyridazines and 6-phosphono-3,6-dihydro-1,2-oxazines. An asymmetric version of this HDA reaction has been developed and computational studies have been performed to explain the regio- and stereo-selectivities. The above six-membered heterocycles, which feature a N–N or O–N bond and a C=C double bond, behave as versatile synthons due to their possible chemo-selective transformations, such as (i) the reduction of the C=C bond; (ii) the syn-dihydroxylation of the C=C bond; (iii) the O–N reductive cleavage; (iv) the phosphonate deprotection; (v) various FGI (functional group interconversions); and finally (vi) combinations of different steps. Accordingly, several novel, highly

The review describes an original and general approach to the synthesis of various γ -amino-phosphonate derivatives of potential interest in medicinal chemistry. The strategy is based on the [4+2] cycloadditions of 1-phosphono-1,3-butadienes with azo ($N=N$) and nitroso ($O=N$) dienophiles, as the key step leading to the corresponding six-membered heterocycles, namely 6-phosphono-3,6-dihydro-1,2-pyridazines and 6-phosphono-3,6-dihydro-1,2-oxazines. An asymmetric version of this HDA reaction has been developed and computational studies have been performed to explain the regio- and stereo-selectivities. The above six-membered heterocycles, which feature a N–N or O–N bond and a C=C double bond, behave as versatile synthons due to their possible chemo-selective transformations, such as (i) the reduction of the C=C bond; (ii) the syn-dihydroxylation of the C=C bond; (iii) the O–N reductive cleavage; (iv) the phosphonate deprotection; (v) various FGI (functional group interconversions); and finally (vi) combinations of different steps. Accordingly, several novel, highly

Abstract

*Auteur de correspondance. : e-mail:jacqueline.marchand@uclouvain.be

Affiliations Université Catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Bâtiment Lavoisier, Place Louis Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

Authors Jean-Christophe Monbaliu, Elise Villemin, Benjamin Elias and Jacqueline Marchand-Brynaert*

Title Hetero Diels-Alder (HDA) reactions of 1-phosphono-1,3-butadienes with azo and nitrosodienophiles : an entry towards versatile heterocyclic synthons for aminophosphonic compounds.

Cette review a été publiée dans *Targets in Heterocyclic Systems, Reviews and Accounts on Heterocyclic Chemistry*, **2010**, volume 14, p 49-78, éditeurs O.A. Attanasi, D. Spinelli, Société Italienne de Chimie, Division de Chimie Médicinale.

IV.3 Review

functionalized, aminophosphonic derivatives have been obtained in the
aliphatic and heterocyclic series.

Contents

1. Introduction	1.1. Occurrence and importance of the aminophosphonate derivatives
	1.2. Synthetic methods towards aminophosphonates
	1.3. The Diels-Alder strategy towards aminophosphonates
2. Phosphono dienes – Literature survey and initial investigations	2.1. 1-Phosphono-1,3-butadienes
	2.2. 2-Phosphono-1,3-butadienes
	2.3. Scope and limitation of the DA strategy based on a 1-phosphonodiene
3. The HDA reactions of 1-phosphonodienes	3.1. Cycloadditions with azo compounds
	3.2. Cycloadditions with nitroso compounds
	3.3. Asymmetric synthesis
4. Computational investigation of the HDA reactions	4.1. The phosphonate effect
	4.2. HDA cycloadditions of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene
	4.3. Chiral induction
5. Transformations of the pyridazine and oxazine cycloadducts	5.1. Reduction of the C=C double bond
	5.2. Phosphonate deprotection
	5.3. Reductive cleavage of the O–N bond
	5.4. <i>Syn</i> -dihydroxylation of the C=C double bond
	5.5. Sequences of transformations
6. Conclusions	
Acknowledgments	
References	

functionalized, aminophosphonic derivatives have been obtained in the
aliphatic and heterocyclic series.

Contents

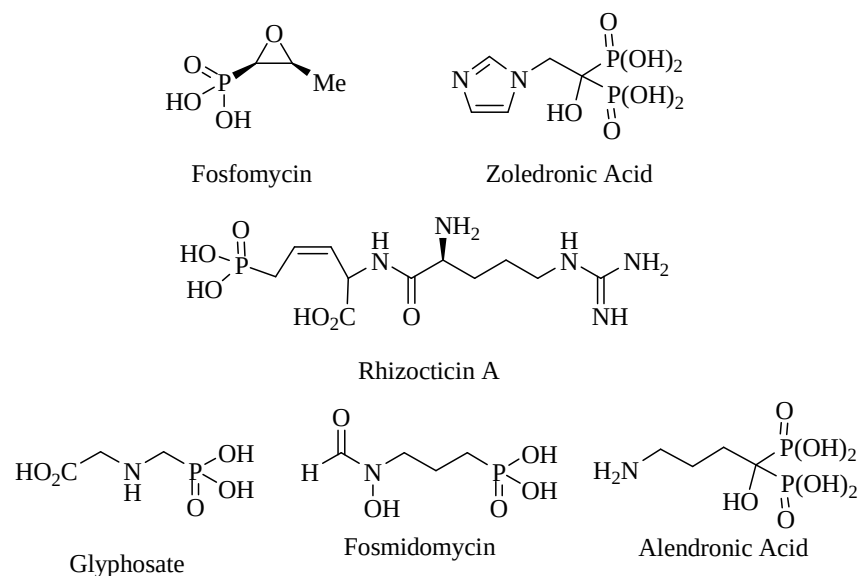
1. Introduction	1.1. Occurrence and importance of the aminophosphonate derivatives
	1.2. Synthetic methods towards aminophosphonates
	1.3. The Diels-Alder strategy towards aminophosphonates
2. Phosphono dienes – Literature survey and initial investigations	2.1. 1-Phosphono-1,3-butadienes
	2.2. 2-Phosphono-1,3-butadienes
	2.3. Scope and limitation of the DA strategy based on a 1-phosphonodiene
3. The HDA reactions of 1-phosphonodienes	3.1. Cycloadditions with azo compounds
	3.2. Cycloadditions with nitroso compounds
	3.3. Asymmetric synthesis
4. Computational investigation of the HDA reactions	4.1. The phosphonate effect
	4.2. HDA cycloadditions of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene
	4.3. Chiral induction
5. Transformations of the pyridazine and oxazine cycloadducts	5.1. Reduction of the C=C double bond
	5.2. Phosphonate deprotection
	5.3. Reductive cleavage of the O–N bond
	5.4. <i>Syn</i> -dihydroxylation of the C=C double bond
	5.5. Sequences of transformations
6. Conclusions	
Acknowledgments	
References	

1. Introduction

1.1. Occurrence and importance of the aminophosphonate derivatives

The organophosphorus chemistry was born at the beginning of the nineteenth century thanks to the esterification of phosphoric acid with alcohols and the synthesis of alkylphosphites used in the Arbuzov reaction. During the twentieth century, the discovery of the Horner-Wadsworth-Emmons reaction and the formation of the phosphonate carbanions set the bases of the current phosphonate chemistry.¹

Besides their recognized utility as reagents in organic synthesis, organophosphonate compounds were found to play a crucial role in nature and practically all living organisms.² The discoveries of natural compounds endowed with antiviral, antitumor or antibacterial activities, such as Fosfomycin,³ Zoledronic acid⁴ and Rhizoctin A⁵ (**Scheme 1**), stimulated the interest of academic and industrial researchers. Due to the similarity with aminoacids, the class of amino(alkyl)phosphonates received a particular attention.⁶



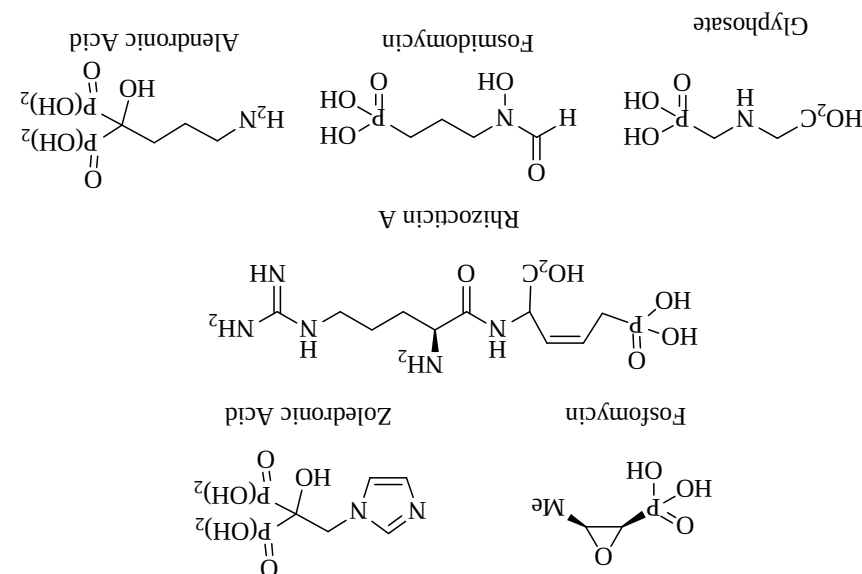
Scheme 1

1. Introduction

1.1. Occurrence and importance of the aminophosphonate derivatives

The organophosphorus chemistry was born at the beginning of the nineteenth century thanks to the esterification of phosphoric acid with alcohols and the synthesis of alkylphosphites used in the Arbuzov reaction. During the twentieth century, the discovery of the Horner-Wadsworth-Emmons reaction and the formation of the phosphonate carbanions set the bases of the current phosphonate chemistry.¹

Besides their recognized utility as reagents in organic synthesis, organophosphonate compounds were found to play a crucial role in nature and practically all living organisms.² The discoveries of natural compounds endowed with antiviral, antitumor or antibacterial activities, such as Fosfomycin,³ Zoledronic acid⁴ and Rhizoctin A⁵ (**Scheme 1**), stimulated the interest of academic and industrial researchers. Due to the similarity with aminoacids, the class of amino(alkyl)phosphonates received a particular attention.⁶



2-Aminoethanephosphonic acid (AEP), also named Cilistine, is the simplest natural aminophosphonate and the most ubiquitous.⁷ Glyphosate [or *N*-(phosphonomethyl)glycine] is marketed under the trade-name Roundup® as a non selective herbicide⁸ (**Scheme 1**). Fosmidomycin is a naturally occurring antimalarial drug⁹ and Alendronate is a synthetic drug for osteoporosis treatment.¹⁰

Despite significant differences in terms of pK_a , geometry, shape and lipophilicity, the phosphonate group is considered as a bioisoster of the carboxylate group in medicinal chemistry.⁶ The replacement of proteinogenic aminoacid residues by their phosphonic analogs is one of the usual strategies for drug optimization.¹¹ Moreover the enhanced lipophilic character of the phosphonate bioisosters often provides an advantage in term of bioavailability.¹² The phosphonate motif has also been considered as a metabolically stable analog of phosphate or pyrophosphate substituents.¹³ Since the sp^3 tetrahedral geometry of phosphorus resembles that of the transition state of amide hydrolysis by peptidases, phosphonate compounds have been designed as enzyme inhibitors called “transition-state-analogs” as exemplified with thrombin inhibitors (**Scheme 2**).¹⁴ The strong Lewis base character of the phosphonate group confers a high affinity for metallic cations; this property has been exploited in the development of matrix metalloproteinases (MMP) inhibitors.¹⁵ Phosphonate analogs and homologs of glutamic acid (the major neurotransmitter in CNS) showed a potent action on the *N*-methyl-(D)-aspartate (NMDA) receptor.¹⁶ Lastly, six-membered ring phosphonates have been reported as potent prodrugs against liver diseases and as antitumor agents.¹⁷

Several industrial applications of (poly)amino(poly)phosphonates arise from their chelating properties (water treatment, detergents, cleaners, bleaching of paper and textiles...^{2,18-19}). Recently, water-soluble phenoxazinone dyes were obtained thanks to the introduction of phosphonate substituents onto the building blocks of the substrates used in a laccase-mediated oxidative dimerization process (**Scheme 2**).^{20,21} Other biologically relevant heterocyclic compounds contain a phosphonate group, such as isoquinoline derivatives, developed for the inhibition of protein tyrosine phosphatase PTP1B (**Scheme 2**).²² Nevertheless, the aminophosphonic

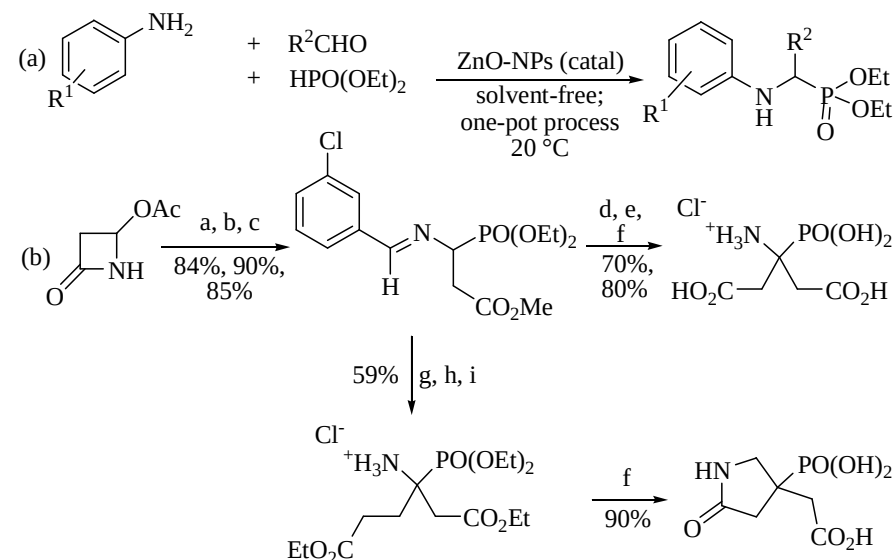
2-Aminoethanephosphonic acid (AEP), also named Cilistine, is the simplest natural aminophosphonate and the most ubiquitous.⁷ Glyphosate [or *N*-(phosphonomethyl)glycine] is marketed under the trade-name Roundup® as a non selective herbicide⁸ (**Scheme 1**). Fosmidomycin is a naturally occurring antimalarial drug⁹ and Alendronate is a synthetic drug for osteoporosis treatment.¹⁰

Despite significant differences in terms of pK_a , geometry, shape and lipophilicity, the phosphonate group is considered as a bioisoster of the carboxylate group in medicinal chemistry.⁶ The replacement of proteinogenic aminoacid residues by their phosphonic analogs is one of the usual strategies for drug optimization.¹¹ Moreover the enhanced lipophilic character of the phosphonate bioisosters often provides an advantage in term of bioavailability.¹² The phosphonate motif has also been considered as a metabolically stable analog of phosphate or pyrophosphate substituents.¹³ Since the sp^3 tetrahedral geometry of phosphorus resembles that of the transition state of amide hydrolysis by peptidases, phosphonate compounds have been designed as enzyme inhibitors called “transition-state-analogs” as exemplified with thrombin inhibitors (**Scheme 2**).¹⁴ The strong Lewis base character of the phosphonate group confers a high affinity for metallic cations; this property has been exploited in the development of matrix metalloproteinases (MMP) inhibitors.¹⁵ Phosphonate analogs and homologs of glutamic acid (the major neurotransmitter in CNS) showed a potent action on the *N*-methyl-(D)-aspartate (NMDA) receptor.¹⁶ Lastly, six-membered ring phosphonates have been reported as potent prodrugs against liver diseases and as antitumor agents.¹⁷

Several industrial applications of (poly)amino(poly)phosphonates arise from their chelating properties (water treatment, detergents, cleaners, bleaching of paper and textiles...^{2,18-19}). Recently, water-soluble phenoxazinone dyes were obtained thanks to the introduction of phosphonate substituents onto the building blocks of the substrates used in a laccase-mediated oxidative dimerization process (**Scheme 2**).^{20,21} Other biologically relevant heterocyclic compounds contain a phosphonate group, such as isoquinoline derivatives, developed for the inhibition of protein tyrosine phosphatase PTP1B (**Scheme 2**).²² Nevertheless, the aminophosphonic

have also been applied, such as the copper-catalyzed aerobic phosphonation of a sp^3 C–H bond depicted in **Scheme 4**.³⁵

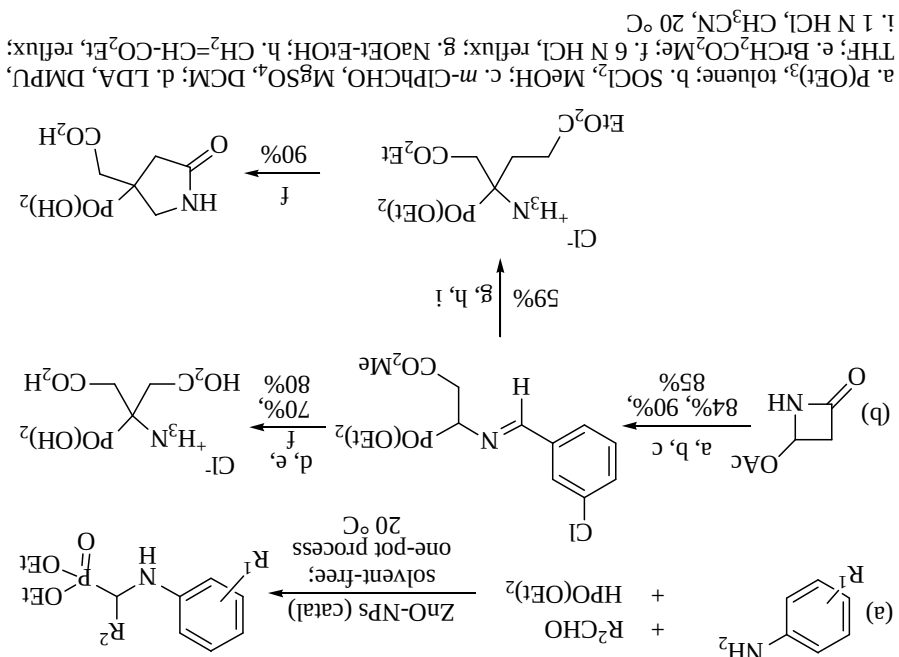
Current routes towards β -aminoalkanephosphonic acids (or esters), in racemic and chiral series, have been completely reviewed.^{36,37} The simplest methods are based on the Michael addition strategy, that is either the aza-Michael reaction³⁸ or the phospho-Michael reaction.³⁹ Concerning the γ - and δ -amino-alkanephosphonic derivatives, the reports are very limited and dedicated to punctual targets. In this domain, the usefulness of 1-phosphono-2-aza-1,3-dienes as precursors of diverse classes of aminophosphonates and azaheterocyclic phosphonates has been revealed.^{40–43} The 2-phosphono-1-aza-1,3-dienes have also been successfully used,^{44–46} as illustrated in **Scheme 5**: conjugated addition of chiral amines to an α,β -unsaturated imine derived from α -aminophosphonate afforded α -dehydroaminophosphonates with a γ -stereogenic centre bearing an amino group. These intermediates could be further transformed into phosphorylated pyrimidine derivatives.⁴⁷



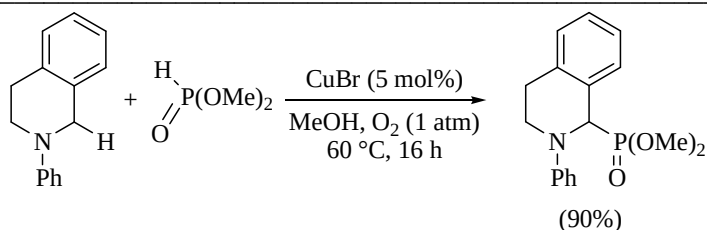
a. $\text{P}(\text{OEt})_3$, toluene; b. SOCl_2 , MeOH; c. $m\text{-ClPhCHO}$, MgSO_4 , DCM; d. LDA, DMPU, THF; e. $\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$; f. 6 N HCl, reflux; g. NaOEt-EtOH; h. $\text{CH}_2=\text{CH-CO}_2\text{Et}$, reflux; i. 1 N HCl, CH_3CN , 20 $^\circ\text{C}$

Scheme 3

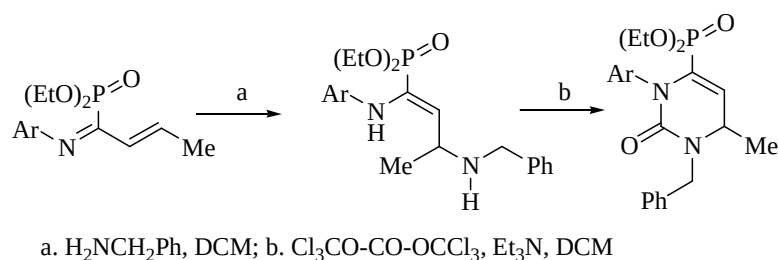
Scheme 3



Current routes towards β -aminoalkanephosphonic acids (or esters), in racemic and chiral series, have been completely reviewed.^{36,37} The simplest methods are based on the Michael addition strategy, that is either the aza-Michael reaction³⁸ or the phospho-Michael reaction.³⁹ Concerning the γ - and δ -amino-alkanephosphonic derivatives, the reports are very limited and dedicated to punctual targets. In this domain, the usefulness of 1-phosphono-2-aza-1,3-dienes as precursors of diverse classes of aminophosphonates and azaheterocyclic phosphonates has been revealed.^{40–43} The 2-phosphono-1-aza-1,3-dienes have also been successfully used,^{44–46} as illustrated in **Scheme 5**: conjugated addition of chiral amines to an α,β -unsaturated imine derived from α -aminophosphonate afforded α -dehydroaminophosphonates with a γ -stereogenic centre bearing an amino group. These intermediates could be further transformed into phosphorylated pyrimidine derivatives.⁴⁷



Scheme 4



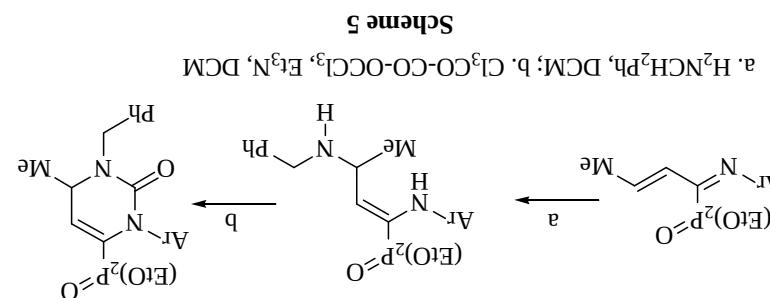
Scheme 5

1.3. The Diels-Alder strategy towards aminophosphonates

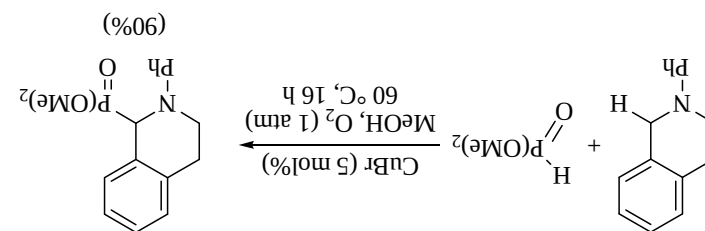
Facing the lack of general methods for the synthesis of aminophosphonate derivatives other than the α -ones, we proposed about 10 years ago to explore the Diels-Alder (DA) reaction, *i.e.* the [4+2] cycloaddition of dienes and olefins, with appropriate functionalized partners as a powerful synthetic route towards aminophosphonate derivatives.^{48,49} A tremendous amount of work has been dedicated to the DA reaction since its discovery in 1928, dealing with the synthetic,⁵⁰ mechanistic and theoretical aspects.⁵¹ Thanks to its usually complete regioselectivity, the DA reaction has the advantage of opening the way to selectively functionalized β -(*ortho*), γ -(*meta*) or δ -(*para*) six-membered cycloadducts by changing the relative position of the substituents onto the reagents, *i.e.* the dienes and the dienophiles, respectively. Moreover, the DA cycloaddition proceeds with *cis*-stereospecificity, as a result of its concerted mechanism, and high *endo*-selectivity.⁵² Hence, this reaction is well adapted for asymmetric synthesis, using chiral auxiliaries,⁵³ chiral catalysts,⁵⁴ organocatalysts,⁵⁵ biocatalysts⁵⁶ or chiral media.⁵⁷

Facing the lack of general methods for the synthesis of aminophosphonate derivatives other than the α -ones, we proposed about 10 years ago to explore the Diels-Alder (DA) reaction, *i.e.* the [4+2] cycloaddition of dienes and olefins, with appropriate functionalized partners as a powerful synthetic route towards aminophosphonate derivatives.^{48,49} A tremendous amount of work has been dedicated to the DA reaction since its discovery in 1928, dealing with the synthetic,⁵⁰ mechanistic and theoretical aspects.⁵¹ Thanks to its usually complete regioselectivity, the DA reaction has the advantage of opening the way to selectively functionalized β -(*ortho*), γ -(*meta*) or δ -(*para*) six-membered cycloadducts by changing the relative position of the substituents onto the reagents, *i.e.* the dienes and the dienophiles, respectively. Moreover, the DA cycloaddition proceeds with *cis*-stereospecificity, as a result of its concerted mechanism, and high *endo*-selectivity.⁵² Hence, this reaction is well adapted for asymmetric synthesis, using chiral auxiliaries,⁵³ chiral catalysts,⁵⁴ organocatalysts,⁵⁵ biocatalysts⁵⁶ or chiral media.⁵⁷

1.3. The Diels-Alder strategy towards aminophosphonates

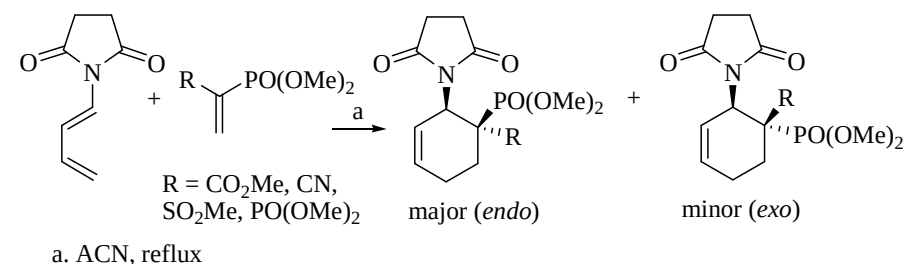


Scheme 5



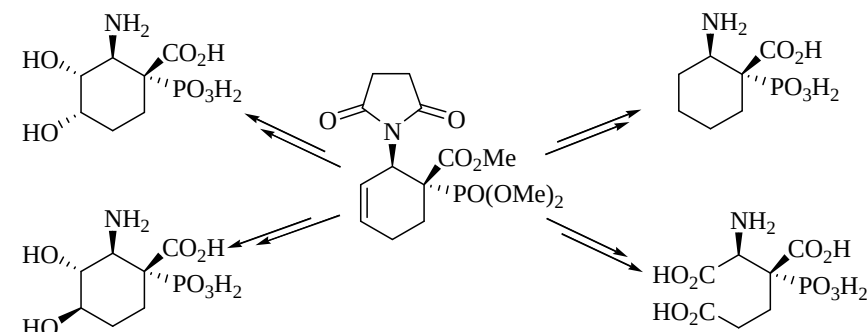
Scheme 4

The successful use of the DA strategy for the formation of β - and γ -aminophosphonates has been demonstrated with the cycloadditions of 1-amino-1,3-butadienes to vinyl phosphonates.⁴⁸ Since the latter reagents are poorly reactive dienophiles,⁵⁸ they need to be activated by a strong electron-withdrawing group (EWG) placed geminally or vicinally regarding to the phosphonate substituent.⁵⁹ The results obtained upon reacting *N*-(butadienyl)succinimide with *gem*-substituted vinylphosphonates are shown in **Scheme 6**.^{60,61}



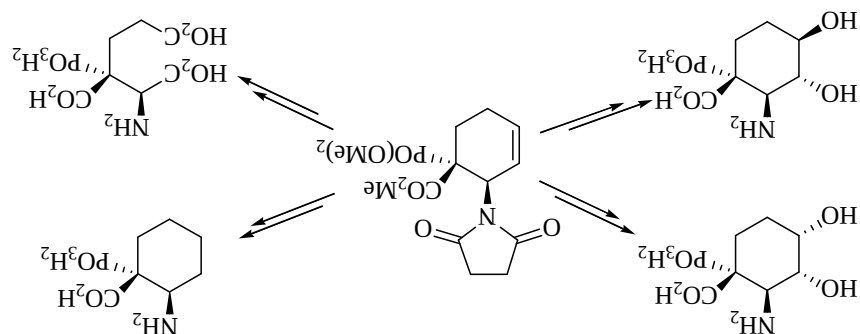
Scheme 6

The regioselectivity is complete, leading to the β -(*ortho*) substituted cyclohexene adducts and the major stereoisomers feature the N- and P-substituents in the relative *endo* configuration. Various functionalized β -aminophosphonic compounds could be prepared from these cycloadducts as exemplified with the selective transformations of methyl 1-dimethoxyphosphonyl-2-succinimido-3-cyclohexene-1-carboxylate (**Scheme 7**),⁶² via either reduction or oxidation of the C=C double bond (*syn*- and *anti*-dihydroxylation, cleavage by ozonolysis) followed by the usual deprotection steps.



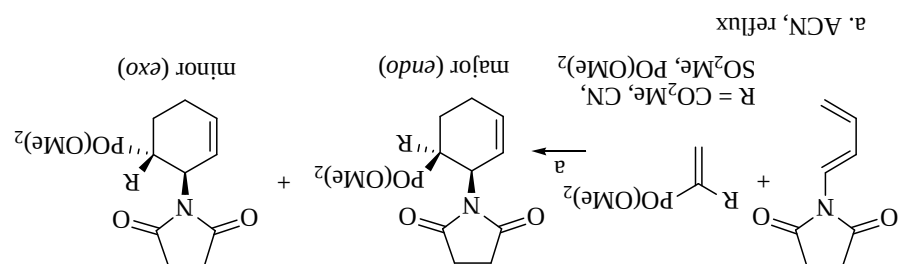
Scheme 7

Scheme 7



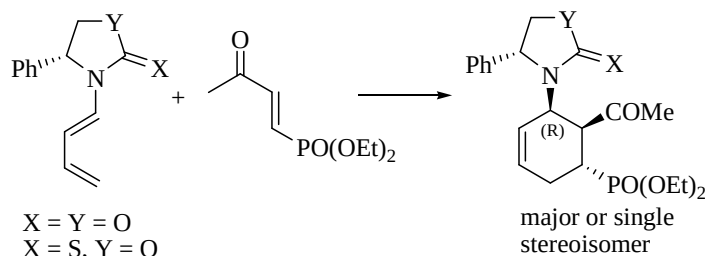
The regioselectivity is complete, leading to the β -(*ortho*) substituted cyclohexene adducts and the major stereoisomers feature the N- and P-substituents in the relative *endo* configuration. Various functionalized β -aminophosphonic compounds could be prepared from these cycloadducts as exemplified with the selective transformations of methyl 1-dimethoxyphosphonyl-2-succinimido-3-cyclohexene-1-carboxylate (**Scheme 7**),⁶² via either reduction or oxidation of the C=C double bond (*syn*- and *anti*-dihydroxylation, cleavage by ozonolysis) followed by the usual deprotection steps.

Scheme 6



The successful use of the DA strategy for the formation of β - and γ -aminophosphonates has been demonstrated with the cycloadditions of 1-amino-1,3-butadienes to vinyl phosphonates.⁴⁸ Since the latter reagents are poorly reactive dienophiles,⁵⁸ they need to be activated by a strong electron-withdrawing group (EWG) placed geminally or vicinally regarding to the phosphonate substituent.⁵⁹ The results obtained upon reacting *N*-(butadienyl)succinimide with *gem*-substituted vinylphosphonates are shown in **Scheme 6**.^{60,61}

Using chiral aminodienes, an asymmetric version of the DA reactions of vinylphosphonates has been developed.^{63,64} **Scheme 8** illustrates the reaction of a vicinally substituted vinylphosphonate (EWG=COMe) with (R)-4-phenyl-2-oxazolidinone (X=O) and thione (X=S)-derived aminodienes. The nature of the chiral auxiliary has a dramatic effect on the stereoselectivities: for X=O, the *endo* and facial selectivities are 92% and 95% respectively, while for X=S, both selectivities are 100%! This behaviour was in fact predicted by DFT calculations, as well as the absolute configuration (R) of the created *C–P chiral centre.^{65,66} The structure of the cycloadduct (**Scheme 8**) has been confirmed by X-ray diffraction data: the complete regioselectivity, governed by the most powerful EWG (*i.e.* COMe vs PO(OEt)₂), leads exclusively to a γ -aminophosphonate derivative.^{67,68}



Scheme 8

The next step to further develop the DA strategy involving a phosphonate partner obviously consisted in the combination of phosphono dienes with amino dienophiles. Since such reactions were found unexpectedly difficult to occur with C=C reagents, we turned to the hetero-Diels-Alder (HDA) strategy with N=N and O=N dienophiles; this subject forms the core of the present review.

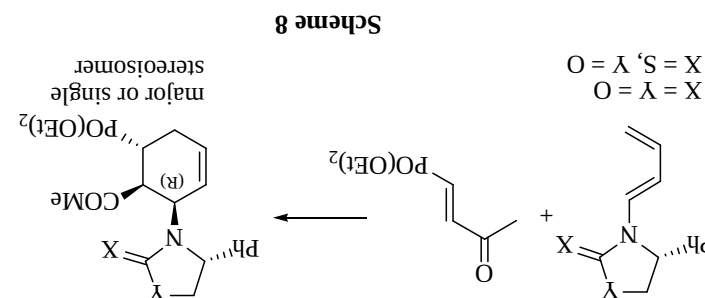
2. Phosphono dienes – Literature survey and initial investigations

The ease of access to phosphono dienes and their reactivity in [4+2] cycloaddition reactions have been first screened through the literature. Surprisingly, only a restricted number of publications focuses on this type of reagents and the outcomes are quite discouraging, as detailed below.

The ease of access to phosphono dienes and their reactivity in [4+2] cycloaddition reactions have been first screened through the literature. Surprisingly, only a restricted number of publications focuses on this type of reagents and the outcomes are quite discouraging, as detailed below.

2. Phosphono dienes – Literature survey and initial investigations

The next step to further develop the DA strategy involving a phosphonate partner obviously consisted in the combination of phosphono dienes with amino dienophiles. Since such reactions were found unexpectedly difficult to occur with C=C reagents, we turned to the hetero-Diels-Alder (HDA) strategy with N=N and O=N dienophiles; this subject forms the core of the present review.

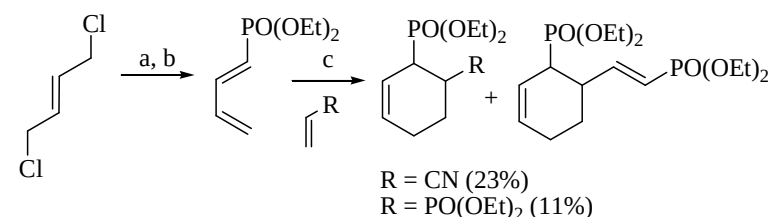


Scheme 8

Using chiral aminodienes, an asymmetric version of the DA reactions of vinylphosphonates has been developed.^{63,64} **Scheme 8** illustrates the reaction of a vicinally substituted vinylphosphonate (EWG=COMe) with (R)-4-phenyl-2-oxazolidinone (X=O) and thione (X=S)-derived aminodienes. The nature of the chiral auxiliary has a dramatic effect on the stereoselectivities: for X=O, the *endo* and facial selectivities are 92% and 95% respectively, while for X=S, both selectivities are 100%! This behaviour was in fact predicted by DFT calculations, as well as the absolute configuration (R) of the created *C–P chiral centre.^{65,66} The structure of the cycloadduct (**Scheme 8**) has been confirmed by X-ray diffraction data: the complete regioselectivity, governed by the most powerful EWG (*i.e.* COMe vs PO(OEt)₂), leads exclusively to a γ -aminophosphonate derivative.^{67,68}

2.1. 1-Phosphono-1,3-butadienes

1-(Diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene was initially studied by Pudovik in 1963⁶⁹ and revisited by Griffin in 1970.⁷⁰ The diene is prepared in two steps, with modest yields, from 1,4-dichloro-2-butene by an Arbuzov reaction followed by HCl elimination (**Scheme 9**). Its reaction with classical dienophiles (namely acrylates, acrolein, acrylonitrile, maleates, fumarates, vinylphosphonates, acetylene dicarboxylates, ...) requires harsh conditions and only yields to small amount of the desired product, mainly due to the diene dimerization (**Scheme 9**).



a. P(OEt)₃, 160 °C, 10 h; b. DBU, THF, 20 °C to 50 °C; c. neat, 120–150 °C, 12 h

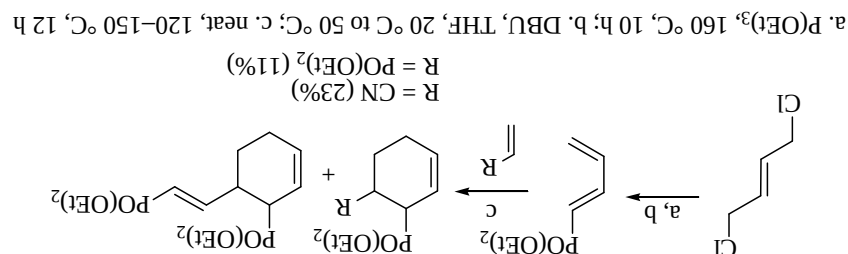
Scheme 9

A few years later, Darling showed that better results could be obtained using electron-rich olefins as partners.⁷¹ In fact, the cycloaddition proceeds via a Michael addition intermediate and the formal cycloadduct is thermally unstable (**Scheme 10**).

Cyclic dienes such as 1-(dimethylphosphonyl)-8-phenyl-benzofurane (**Scheme 11**),^{72,73} and 2,3-di-substituted dienes, such as 1-(diethylphosphonyl)-2-allyl-3-methyl-1,3-butadiene obtained by Cope rearrangement (**Scheme 12**),⁷⁴ appeared significantly more reactive, probably due to electronic factors (substituents effect) and conformational reasons (predominance of *cisoid* dienes). As exemplified in **Schemes 11** and **12**, cycloadditions with *N*-phenyl-maleimide and dimethyl acetylenedicarboxylate occur with excellent and good yields, respectively. Similarly, **Scheme 13** depicts an example of tandem reactions (HDA, ene-reaction, intramolecular DA) involving activated phosphono dienes and a P≡C heterodienophile.⁷⁵

A few years later, Darling showed that better results could be obtained using electron-rich olefins as partners.⁷¹ In fact, the cycloaddition proceeds via a Michael addition intermediate and the formal cycloadduct is thermally unstable (**Scheme 10**). Cyclic dienes such as 1-(dimethylphosphonyl)-8-phenyl-benzofurane (**Scheme 11**),^{72,73} and 2,3-di-substituted dienes, such as 1-(diethylphosphonyl)-2-allyl-3-methyl-1,3-butadiene obtained by Cope rearrangement (**Scheme 12**),⁷⁴ appeared significantly more reactive, probably due to electronic factors (substituents effect) and conformational reasons (predominance of *cisoid* dienes). As exemplified in **Schemes 11** and **12**, cycloadditions with *N*-phenyl-maleimide and dimethyl acetylenedicarboxylate occur with excellent and good yields, respectively. Similarly, **Scheme 13** depicts an example of tandem reactions (HDA, ene-reaction, intramolecular DA) involving activated phosphono dienes and a P≡C heterodienophile.⁷⁵

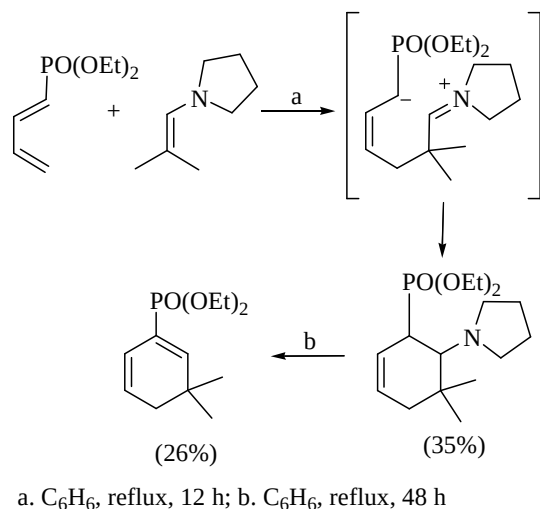
Scheme 9



Scheme 9

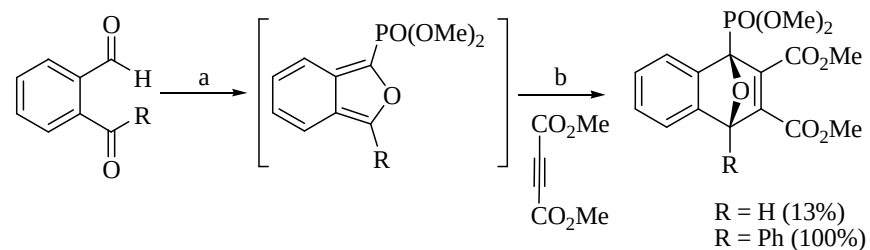
1-(Diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene was initially studied by Pudovik in 1963⁶⁹ and revisited by Griffin in 1970.⁷⁰ The diene is prepared in two steps, with modest yields, from 1,4-dichloro-2-butene by an Arbuzov reaction followed by HCl elimination (**Scheme 9**). Its reaction with classical dienophiles (namely acrylates, acrolein, acrylonitrile, maleates, fumarates, vinylphosphonates, acetylene dicarboxylates, ...) requires harsh conditions and only yields to small amount of the desired product, mainly due to the diene dimerization (**Scheme 9**).

2.1. 1-Phosphono-1,3-butadienes



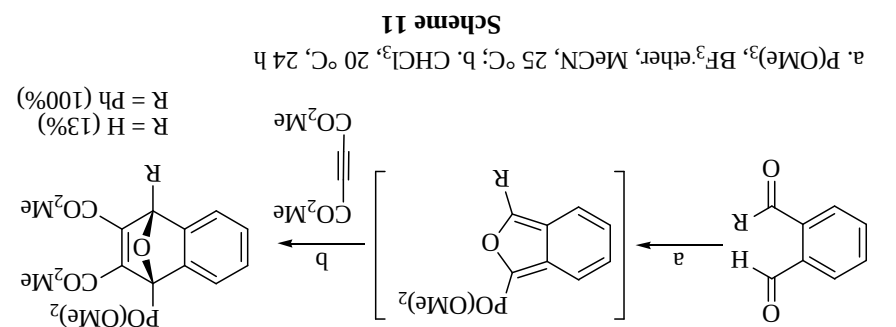
Scheme 10

Cyclic dienes such as 1-(dimethylphosphonyl)-8-phenyl-benzofurane (**Scheme 11**),^{72,73} and 2,3-di-substituted dienes, such as 1-(diethylphosphonyl)-2-allyl-3-methyl-1,3-butadiene obtained by Cope rearrangement (**Scheme 12**),⁷⁴ appeared significantly more reactive, probably due to electronic factors (substituents effect) and conformational reasons (predominance of *cisoid* dienes). As exemplified in **Schemes 11** and **12**, cycloadditions with *N*-phenyl-maleimide and dimethyl acetylenedicarboxylate occur with excellent and good yields, respectively. Similarly, **Scheme 13** depicts an example of tandem reactions (HDA, ene-reaction, intramolecular DA) involving activated phosphono dienes and a P≡C heterodienophile.⁷⁵



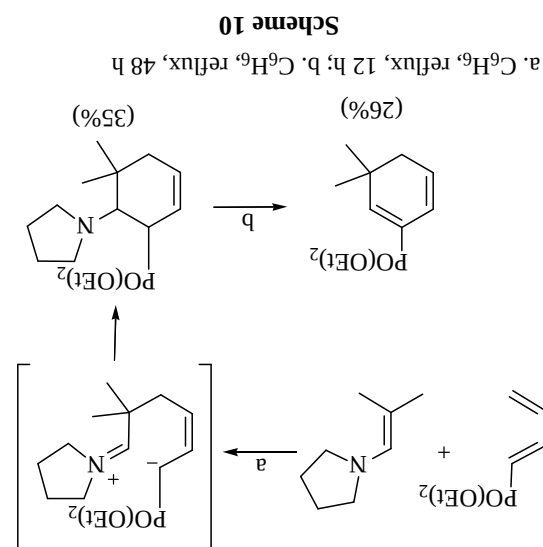
a. P(OMe)₃, BF₃·ether, MeCN, 25 °C; b. CHCl₃, 20 °C, 24 h

Scheme 11

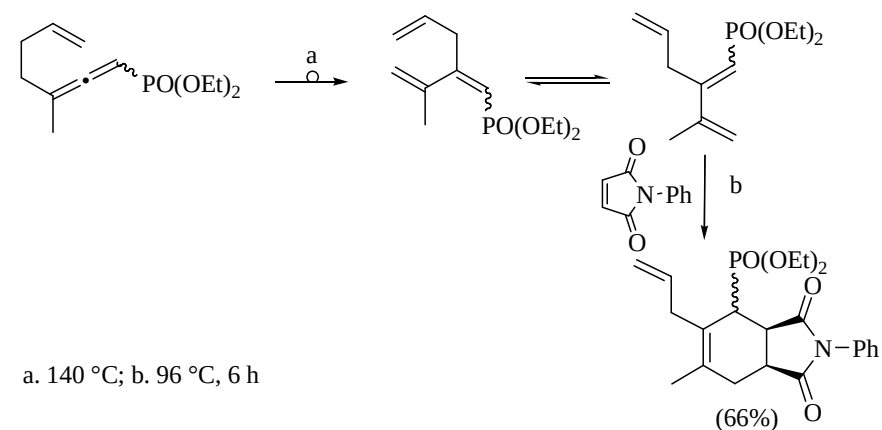


Scheme 11

Cyclic dienes such as 1-(dimethylphosphonyl)-8-phenyl-benzofurane (**Scheme 11**),^{72,73} and 2,3-di-substituted dienes, such as 1-(diethylphosphonyl)-2-allyl-3-methyl-1,3-butadiene obtained by Cope rearrangement (**Scheme 12**),⁷⁴ appeared significantly more reactive, probably due to electronic factors (substituents effect) and conformational reasons (predominance of *cisoid* dienes). As exemplified in **Schemes 11** and **12**, cycloadditions with *N*-phenyl-maleimide and dimethyl acetylenedicarboxylate occur with excellent and good yields, respectively. Similarly, **Scheme 13** depicts an example of tandem reactions (HDA, ene-reaction, intramolecular DA) involving activated phosphono dienes and a P≡C heterodienophile.⁷⁵



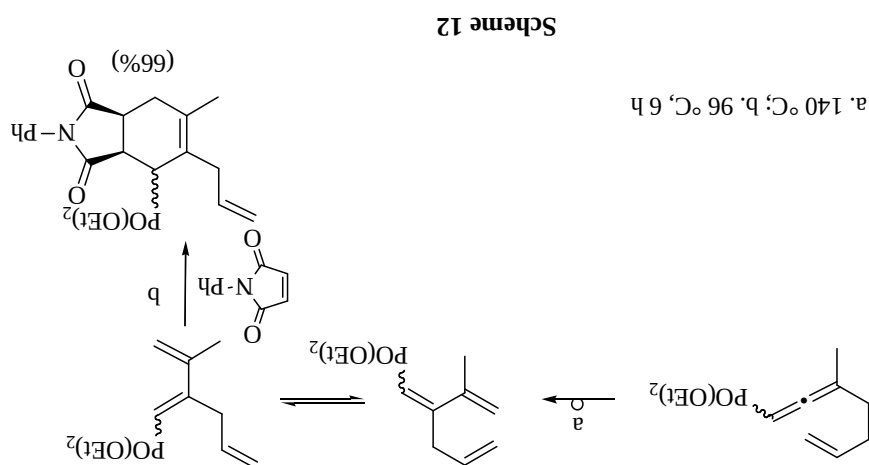
Scheme 10



Scheme 12

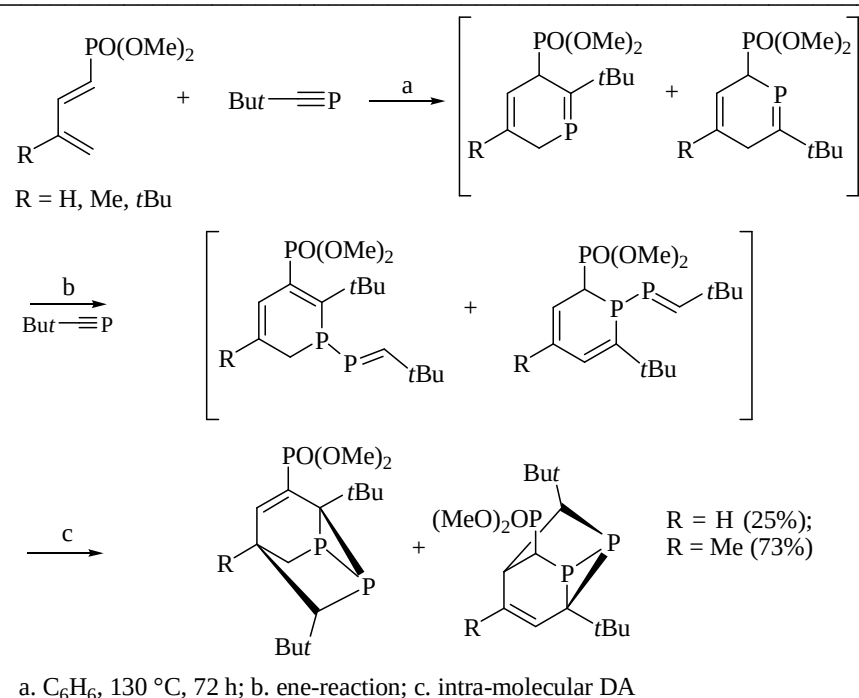
Finally, only one example of activated chiral phosphono diene has been reported, giving high yield of cycloadduct with a N=N heterodienophile, but a modest diastereoisomeric excess of 40% (**Scheme 14**).⁷⁶

Other 1-phosphonodienyl compounds have been synthesized, but never used as partners in cycloaddition reactions, because of their high steric hindrance or non-adapted geometry.^{77,78} It is also worth mentioning that 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene, the most simple reagent (see **Scheme 9**), has also been used for other reactions than DA/HDA, such as Mannich reactions with cyclic ketones.⁷⁹

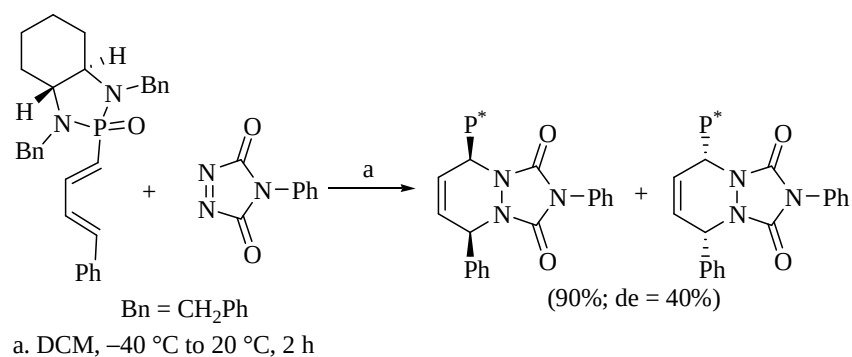


Scheme 12

Finally, only one example of activated chiral phosphono diene has been reported, giving high yield of cycloadduct with a N=N heterodienophile, but a modest diastereoisomeric excess of 40% (**Scheme 14**).⁷⁶ Other 1-phosphonodienyl compounds have been synthesized, but never used as partners in cycloaddition reactions, because of their high steric hindrance or non-adapted geometry.^{77,78} It is also worth mentioning that 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene, the most simple reagent (see **Scheme 9**), has also been used for other reactions than DA/HDA, such as Mannich reactions with cyclic ketones.⁷⁹



Scheme 13



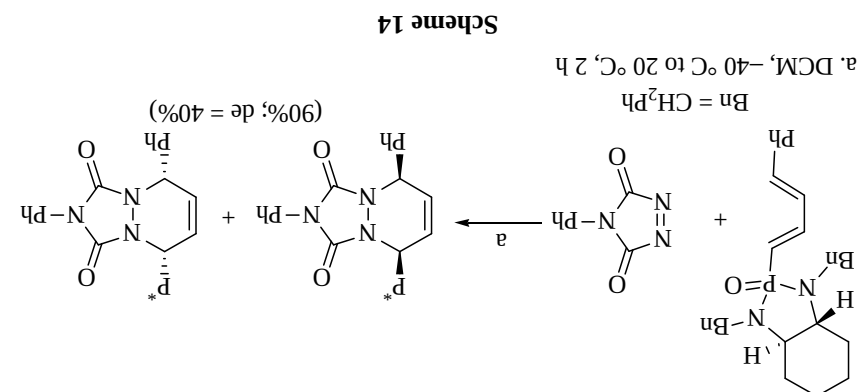
Scheme 14

2.2. 2-Phosphono-1,3-butadienes

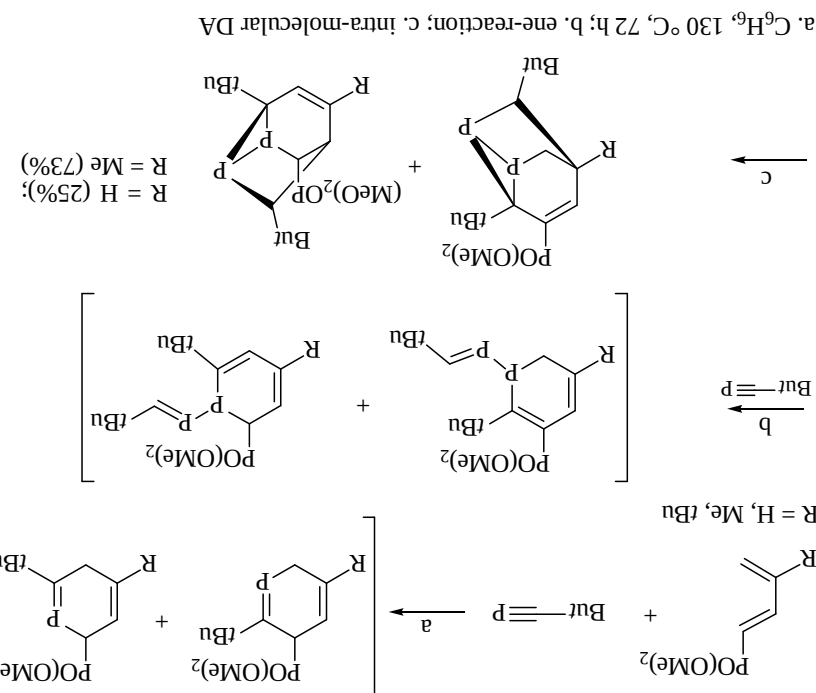
To date, several syntheses of 2-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene have already been reported, but using harsh experimental conditions and

To date, several syntheses of 2-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene have already been reported, but using harsh experimental conditions and

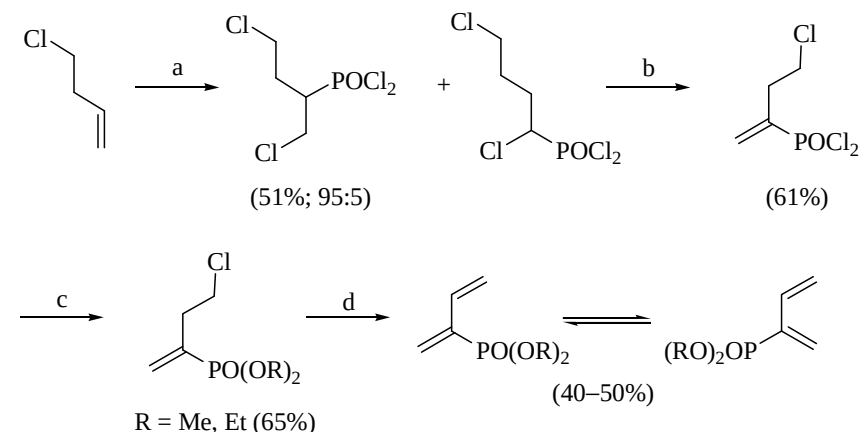
2.2. 2-Phosphono-1,3-butadienes



Scheme 13

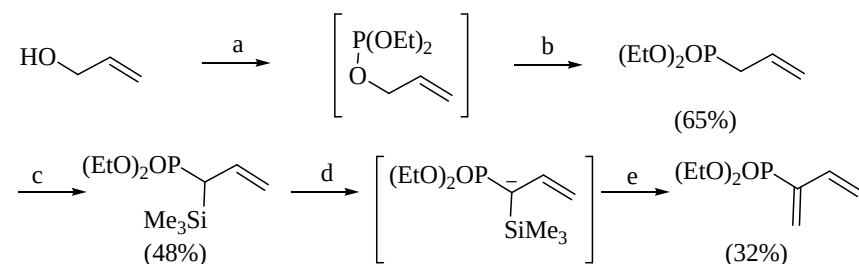


showing quite modest yields.^{80–85} The most practical synthetic routes are described in **Schemes 15**⁸⁴ and **16**.⁸⁵



a. PCl_3 , O_2 , 0 °C; b. Et_3N , ether, 35 °C, 30 min; c. ROH, pyridine, reflux, 30 min; d. $t\text{-BuONa}$, benzene, reflux, 20 min

Scheme 15



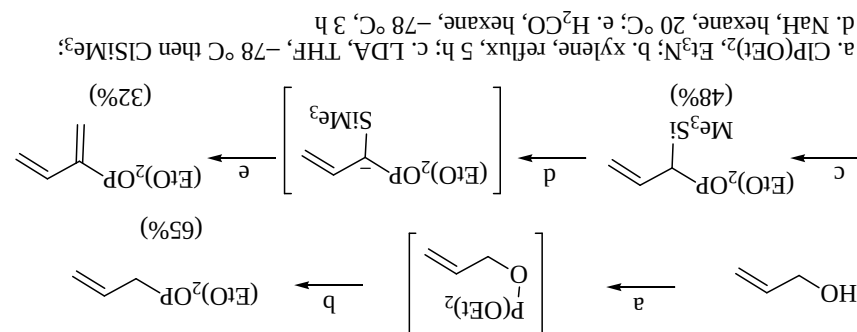
a. $\text{ClP}(\text{OEt})_2$, Et_3N ; b. xylene, reflux, 5 h; c. LDA, THF, –78 °C then ClSiMe_3 ; d. NaH, hexane, 20 °C; e. H_2CO , hexane, –78 °C, 3 h

Scheme 16

Unfortunately, in our hands, the synthesis of this diene appeared poorly reproducible. Hence, other original strategies have been investigated, but without any success because 2-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene is prone to fast oligomerization.⁸⁶ It is worth noting that in the reported syntheses, the structural characterization of the diene is not convincing and/or the spectroscopic data are not fully detailed.

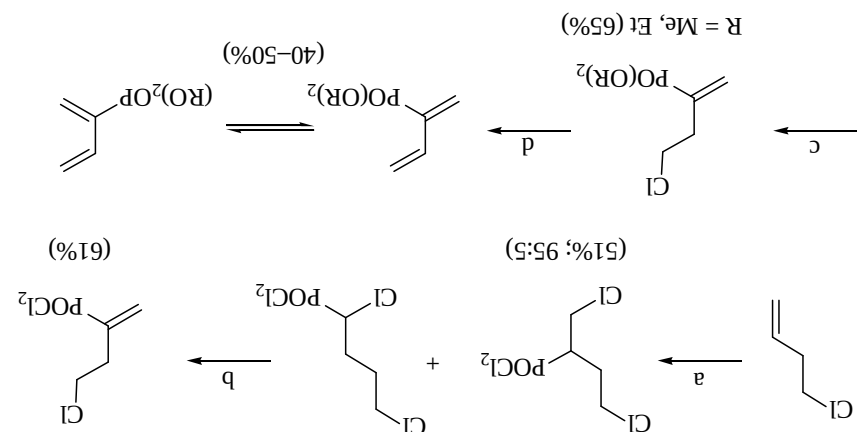
Unfortunately, in our hands, the synthesis of this diene appeared poorly reproducible. Hence, other original strategies have been investigated, but without any success because 2-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene is prone to fast oligomerization.⁸⁶ It is worth noting that in the reported syntheses, the structural characterization of the diene is not convincing and/or the spectroscopic data are not fully detailed.

Scheme 16



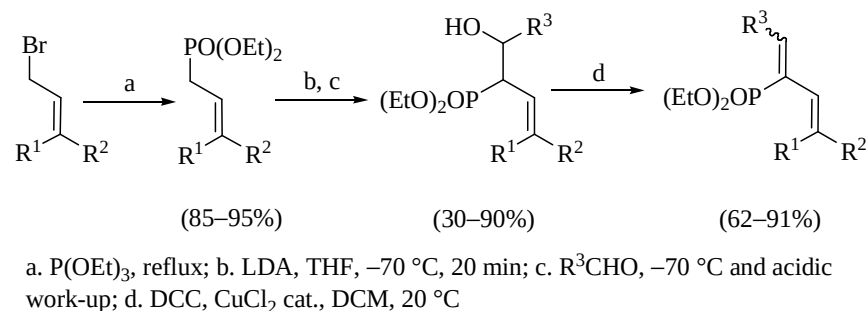
Scheme 15

a. PCl_3 , O_2 , 0 °C; b. Et_3N , ether, 35 °C, 30 min; c. ROH, pyridine, reflux, 30 min; d. $t\text{-BuONa}$, benzene, reflux, 20 min



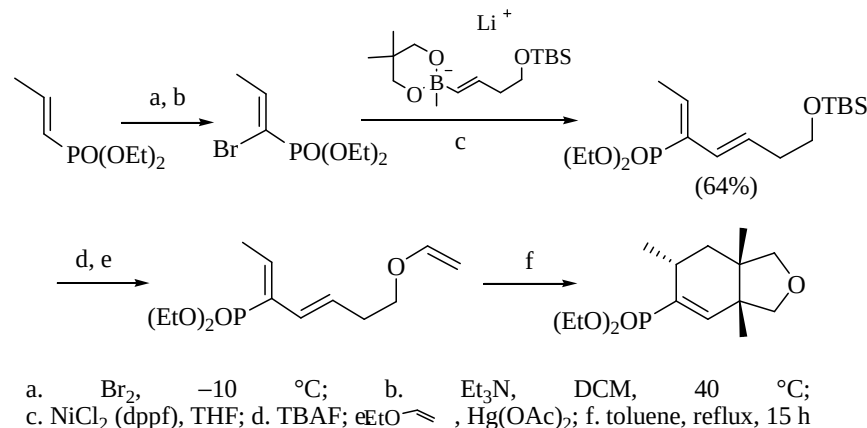
showing quite modest yields.^{80–85} The most practical synthetic routes are described in **Schemes 15**⁸⁴ and **16**.⁸⁵

4-Substituted derivatives of 2-phosphonodiene could be obtained,^{82,87,88} mainly *via* organometallic coupling reactions.^{89–91} For the 1,4-polysubstituted-2-phosphonodienes, a general synthetic method has been proposed by Al-Badri, as depicted in **Scheme 17**.⁹² An allyl bromide derivative is first transformed into the corresponding allyl phosphonate *via* the Arbuzov reaction. Then, an anion is formed in α -position of the phosphonate group and quenched with an aldehyde to yield the β -hydroxyphosphonate intermediate. Finally, a Cu(II)-catalyzed dehydration gives the diene in moderate to good yields. The synthesis of 2-(dimethoxyphosphonyl)-3-methyl-1,3-butadiene has also been reported.⁹³



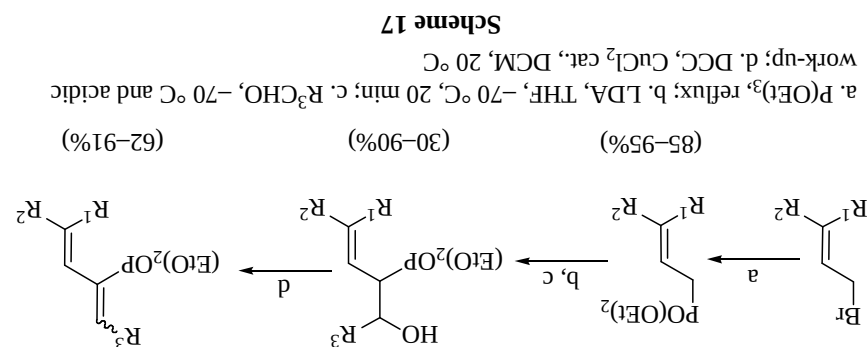
Scheme 17

Finally, a 1,4-*bis*-alkyl-2-phosphonobutadiene including a vinyl ether motif has been obtained *via* a Suzuki coupling strategy; upon heating, the intramolecular DA reaction occurred readily (**Scheme 18**).⁹⁴



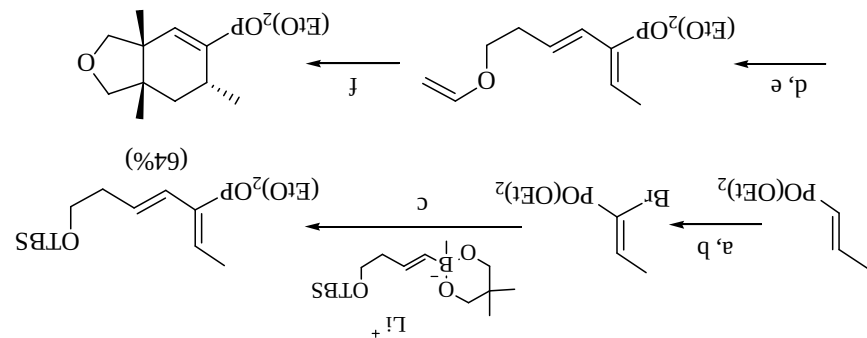
Scheme 18

4-Substituted derivatives of 2-phosphonodiene could be obtained,^{82,87,88} mainly *via* organometallic coupling reactions.^{89–91} For the 1,4-polysubstituted-2-phosphonodienes, a general synthetic method has been proposed by Al-Badri, as depicted in **Scheme 17**.⁹² An allyl bromide derivative is first transformed into the corresponding allyl phosphonate *via* the Arbuzov reaction. Then, an anion is formed in α -position of the phosphonate group and quenched with an aldehyde to yield the β -hydroxyphosphonate intermediate. Finally, a Cu(II)-catalyzed dehydration gives the diene in moderate to good yields. The synthesis of 2-(dimethoxyphosphonyl)-3-methyl-1,3-butadiene has also been reported.⁹³



Scheme 17

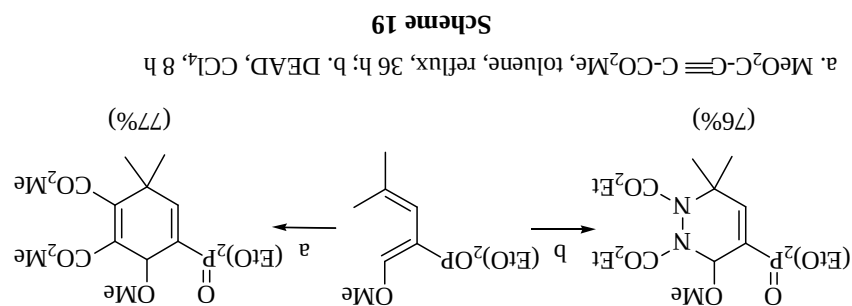
Finally, a 1,4-*bis*-alkyl-2-phosphonobutadiene including a vinyl ether motif has been obtained *via* a Suzuki coupling strategy; upon heating, the intramolecular DA reaction occurred readily (**Scheme 18**).⁹⁴



Scheme 18

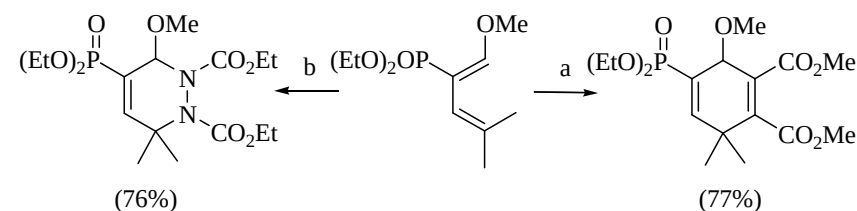
From the previous literature survey, it clearly appears that the reactivity of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene (**1**) had never been the subject of a systematic study, using standard experimental conditions. All our cycloadditions were thus performed in refluxing dichloroethane (DCE), in DCE under microwave activation (MW), or without solvent (neat) in the microwave oven or not. Equimolar amounts of **1** and dienophiles were used and the conversion was followed by ^{31}P NMR and ^1H NMR using the dienyl protons as internal reference. The scale of reactivity was qualitatively deduced from the reaction times and the yields of cycloadducts (vs the diene grams.⁸⁶ As we were unable to properly isolate the reactive 2-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene, we focussed on 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene only. This reagent can be produced on a large scale (home-made protocol adapted from references^{97,98}) and stored for months in the freezer ($-18\text{ }^\circ\text{C}$), in small sealed vials containing about 0.5

2.3. Scope and limitation of the DA strategy based on 1-phosphonodiene



Other examples of DA cycloadditions involving 2-phosphono-1,3-butadienes can be found in the literature,⁹⁵ but they usually concern NR_2 ⁹⁶ or OR derivatized reactants.⁸⁸ This is illustrated in **Scheme 19**, showing the cycloaddition of 1-methoxy-2-(diethoxyphosphonyl)-4,4'-dimethyl-1,3-butadiene onto dimethyl acetylenedicarboxylate and diethyl azodicarboxylate (DEAD).⁸⁸ The key-step for the preparation of the diene is a Peterson's olefination.

Other examples of DA cycloadditions involving 2-phosphono-1,3-butadienes can be found in the literature,⁹⁵ but they usually concern NR_2 ⁹⁶ or OR derivatized reactants.⁸⁸ This is illustrated in **Scheme 19**, showing the cycloaddition of 1-methoxy-2-(diethoxyphosphonyl)-4,4'-dimethyl-1,3-butadiene onto dimethyl acetylenedicarboxylate and diethyl azodicarboxylate (DEAD).⁸⁸ The key-step for the preparation of the diene is a Peterson's olefination.



a. $\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me}$, toluene, reflux, 36 h; b. DEAD, CCl_4 , 8 h

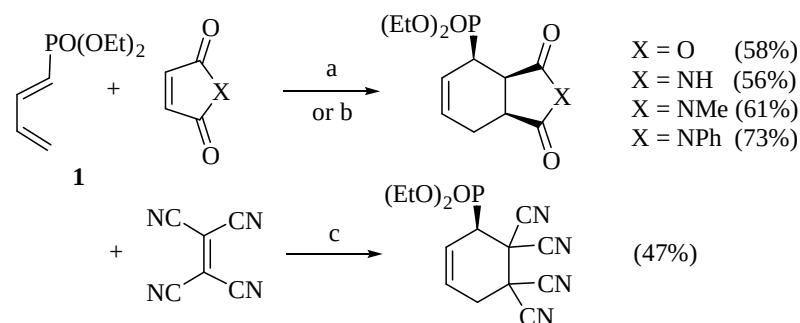
Scheme 19

2.3. Scope and limitation of the DA strategy based on 1-phosphonodiene

As we were unable to properly isolate the reactive 2-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene, we focussed on 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene only. This reagent can be produced on a large scale (home-made protocol adapted from references^{97,98}) and stored for months in the freezer ($-18\text{ }^\circ\text{C}$), in small sealed vials containing about 0.5 grams.⁸⁶

From the previous literature survey, it clearly appears that the reactivity of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene (**1**) had never been the subject of a systematic study, using standard experimental conditions. All our cycloadditions were thus performed in refluxing dichloroethane (DCE), in DCE under microwave activation (MW), or without solvent (neat) in the microwave oven or not. Equimolar amounts of **1** and dienophiles were used and the conversion was followed by ^{31}P NMR and ^1H NMR using the dienyl protons as internal reference. The scale of reactivity was qualitatively deduced from the reaction times and the yields of cycloadducts (vs the diene

dimerization). The pure cycloadducts were isolated by successive column chromatographies and characterized using usual spectroscopies; the yields given below in **Scheme 20** refer to isolated products.



a. MW activation, neat; b. DCE, reflux; c. MW activation, DCE

Scheme 20

We screened first a series of C=C (or C≡C) dienophiles: the electron-rich partners are unreactive (*N*-vinylpyrrolidone, *N*-vinylphthalimide, ...) and the electron-poor olefins require usually several EWGs to allow the recovery of cycloadducts in moderate yields. For instance, tetracyanoethylene (DCE, MW, 140 °C, 4 h), maleic anhydride (neat, MW, 120 °C, 2 h), *NH*-maleimide (neat, MW, 120 °C, 1 h), *N*-methylmaleimide (neat, 120 °C, 6 h), *N*-phenylmaleimide (neat, 120 °C, 1 h) and (*E*)-1,4-diphenyl-2-butene-1,4-dione (neat, 120 °C, 7 h) reacted well (**Scheme 20**), but dimethyl acetylene dicarboxylate, 1,4-benzoquinone and naphthalene-1,4-dione gave only traces of cycloadducts (<10%), while dimethyl fumarate, fumaronitrile and β-nitrostyrene were totally inert *versus* the diene **1**.⁸⁶

We next considered representative C=X (or C≡N) heterodienophiles where X=O and N, namely diethyl ketomalonate, phenylglyoxal, *O*-methyl benzaldoxime, *N*-tosyl benzaldimine, *N*-propyl benzaldimine and ethyl cyanoformate. None of these reagents led to cycloadducts.⁸⁶

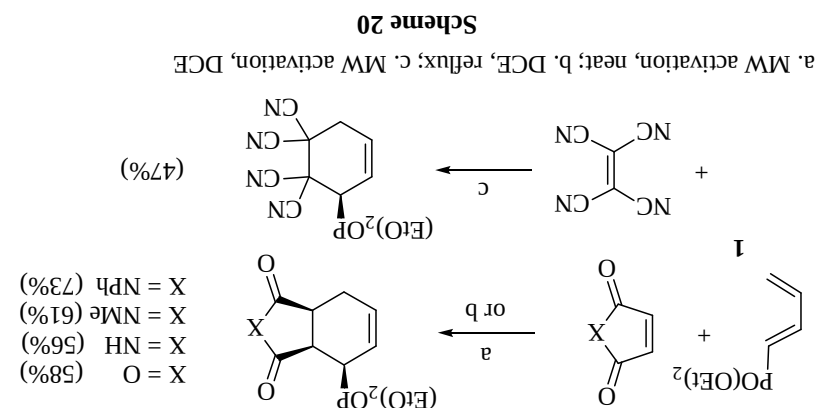
Lastly, we used Y=X heterodienophiles where Y=X=N or Y=N and X=O. Fortunately, the azo and nitroso reagents were able to react with 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene under acceptable conditions (see the next section).

the next section).
 (diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene under acceptable conditions (see the next section).
 X=O. Fortunately, the azo and nitroso reagents were able to react with 1-

Lastly, we used Y=X heterodienophiles where Y=X=N or Y=N and X=O. Fortunately, the azo and nitroso reagents were able to react with 1-

We next considered representative C=X (or C≡N) heterodienophiles where X=O and N, namely diethyl ketomalonate, phenylglyoxal, *O*-methyl benzaldoxime, *N*-tosyl benzaldimine, *N*-propyl benzaldimine and ethyl cyanoformate. None of these reagents led to cycloadducts.⁸⁶

We screened first a series of C=C (or C≡C) dienophiles: the electron-rich partners are unreactive (*N*-vinylpyrrolidone, *N*-vinylphthalimide, ...) and the electron-poor olefins require usually several EWGs to allow the recovery of cycloadducts in moderate yields. For instance, tetracyanoethylene (DCE, MW, 140 °C, 4 h), maleic anhydride (neat, MW, 120 °C, 2 h), *NH*-maleimide (neat, MW, 120 °C, 1 h), *N*-methylmaleimide (neat, 120 °C, 6 h), *N*-phenylmaleimide (neat, 120 °C, 1 h) and (*E*)-1,4-diphenyl-2-butene-1,4-dione (neat, 120 °C, 7 h) reacted well (**Scheme 20**), but dimethyl acetylene dicarboxylate, 1,4-benzoquinone and naphthalene-1,4-dione gave only traces of cycloadducts (<10%), while dimethyl fumarate, fumaronitrile and β-nitrostyrene were totally inert *versus* the diene **1**.⁸⁶

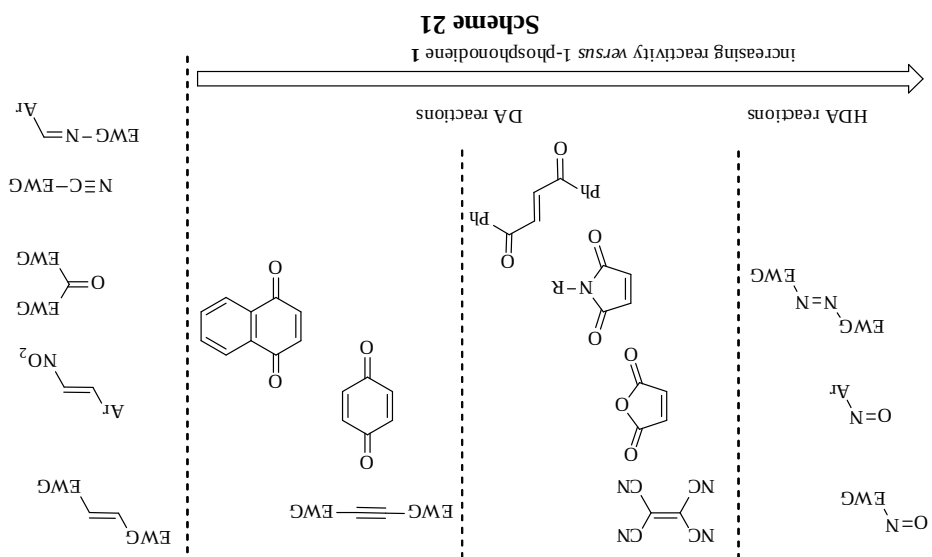


a. MW activation, neat; b. DCE, reflux; c. MW activation, DCE

Scheme 20

given below in **Scheme 20** refer to isolated products.
 chromatographies and characterized using usual spectroscopies; the yields dimerization). The pure cycloadducts were isolated by successive column

The reactivity scale of the usual dienophiles *versus* the phosphono diene **1** is summarized in **Scheme 21**. The reactions proceed well under classical thermic activation or under microwave heating, but the so-called MW effect is moderate in the case of [4+2] cycloadditions and not always observed as significant, in our hands.⁸⁶



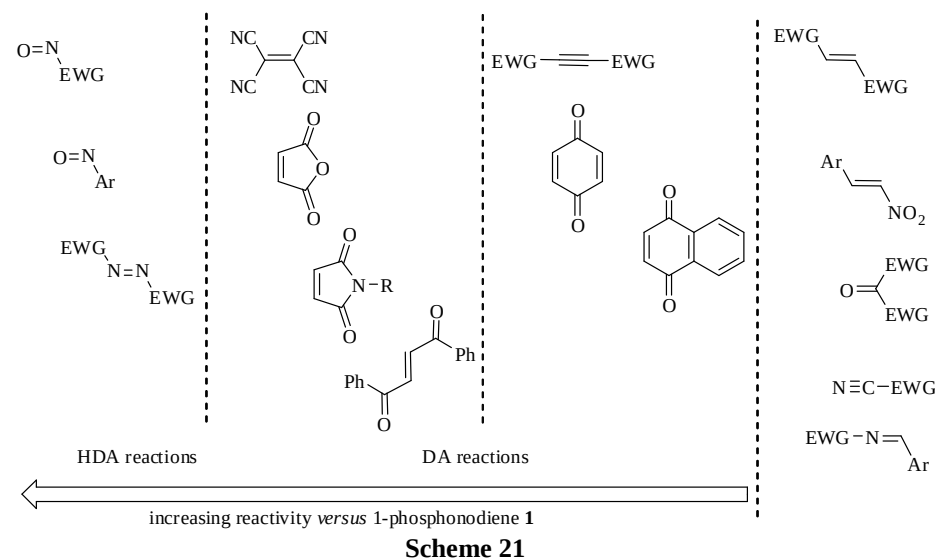
From the above preliminary investigations and the literature survey, we concluded that the best opportunity to successfully exploit 1-phosphonodienes is to use them in hetero Diels-Alder (HDA) reactions. This will allow to obtain novel phosphonylated heterocycles, in turn leading to various aminophosphonate derivatives after the cleavage of the N–X heterocyclic bond.

3. The HDA reactions of 1-phosphonodienes

3.1. Cycloadditions with azo compounds

The diene **1** reacted readily with the commercial azodicarboxylate derivatives **2a–c**, under microwave heating, to afford 1,2-

The reactivity scale of the usual dienophiles *versus* the phosphono diene **1** is summarized in **Scheme 21**. The reactions proceed well under classical thermic activation or under microwave heating. This latter activation method allows to reduce the reaction times, but the so-called MW effect is moderate in the case of [4+2] cycloadditions and not always observed as significant, in our hands.⁸⁶



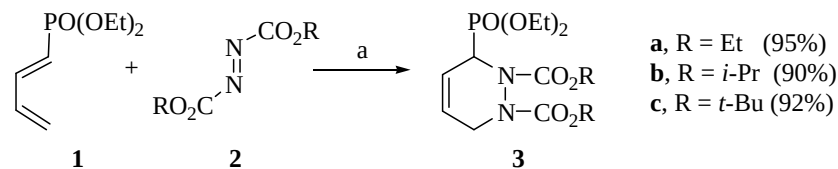
From the above preliminary investigations and the literature survey, we concluded that the best opportunity to successfully exploit 1-phosphonodienes is to use them in hetero Diels-Alder (HDA) reactions. This will allow to obtain novel phosphonylated heterocycles, in turn leading to various aminophosphonate derivatives after the cleavage of the N–X heterocyclic bond.

3. The HDA reactions of 1-phosphonodienes

3.1. Cycloadditions with azo compounds

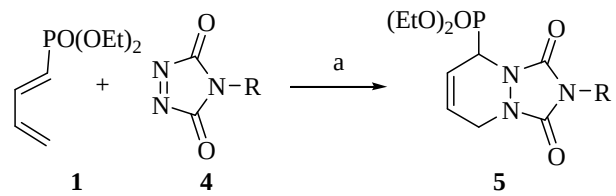
The diene **1** reacted readily with the commercial azodicarboxylate derivatives **2a–c**, under microwave heating, to afford 1,2-

(dialkoxycarbonyl)-3-(diethoxyphosphonyl)-3,6-dihydro-1,2-pyridazines (**3a–c**) in high yields (**Scheme 22**).^{99,100} Cyclic azo compounds **4a,b**, also commercially available, behaved similarly, giving the corresponding cycloadducts **5** that feature a novel bicyclic structure shown in **Scheme 23**.⁸⁶



a. MW activation, DCE, 1 h

Scheme 22



a. MW activation, DCE, 30 min

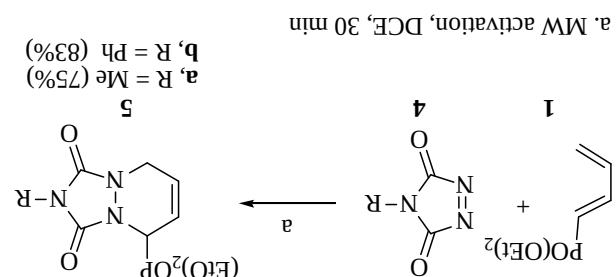
Scheme 23

Thanks to the presence of the phosphonate substituent, the heterocyclic framework **5** is endowed with interesting complexation properties *versus* numerous metallic cations (Ca²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺, Eu³⁺, La³⁺); stable complexes involving one or two ligands **5b** have been detected in solution (EtOH and MeCN) by HR-Mass Spectrometry.¹⁰¹

Oxidation of the diazo precursor **6** by lead tetraacetate¹⁰² produced the six-membered azo dienophile **7** (the formation of phthalazine-1,4-dione is assessed by the deep-green colouring of the solution) which was trapped *in situ* by the diene **1** at low temperature (0 °C). After chromatography, the tricyclic adduct **8** was obtained in moderate yield (**Scheme 24**). Under similar experimental conditions, pyridazine-3,6-dione does not react with diene **1**, but polymerizes.

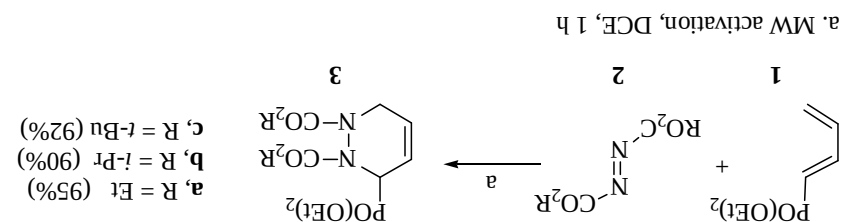
Thanks to the presence of the phosphonate substituent, the heterocyclic framework **5** is endowed with interesting complexation properties *versus* numerous metallic cations (Ca²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺, Eu³⁺, La³⁺); stable complexes involving one or two ligands **5b** have been detected in solution (EtOH and MeCN) by HR-Mass Spectrometry.¹⁰¹ Oxidation of the diazo precursor **6** by lead tetraacetate¹⁰² produced the six-membered azo dienophile **7** (the formation of phthalazine-1,4-dione is assessed by the deep-green colouring of the solution) which was trapped *in situ* by the diene **1** at low temperature (0 °C). After chromatography, the tricyclic adduct **8** was obtained in moderate yield (**Scheme 24**). Under similar experimental conditions, pyridazine-3,6-dione does not react with diene **1**, but polymerizes.

Scheme 23



a. MW activation, DCE, 30 min

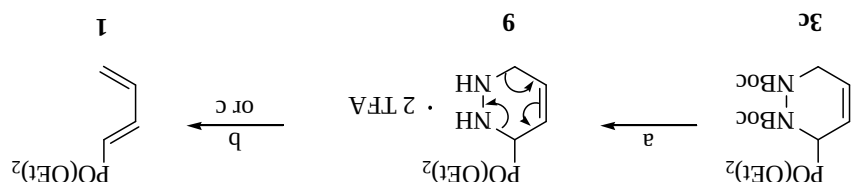
Scheme 22



a. MW activation, DCE, 1 h

(dialkoxycarbonyl)-3-(diethoxyphosphonyl)-3,6-dihydro-1,2-pyridazines (**3a–c**) in high yields (**Scheme 22**).^{99,100} Cyclic azo compounds **4a,b**, also commercially available, behaved similarly, giving the corresponding cycloadducts **5** that feature a novel bicyclic structure shown in **Scheme 23**.⁸⁶

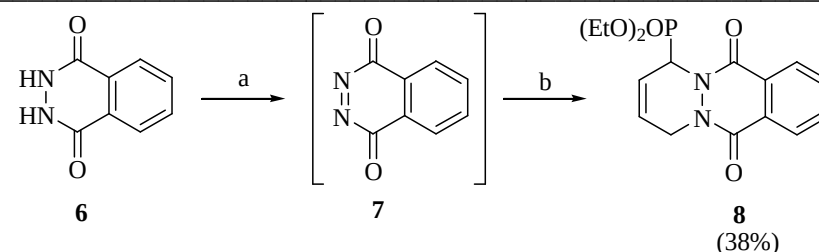
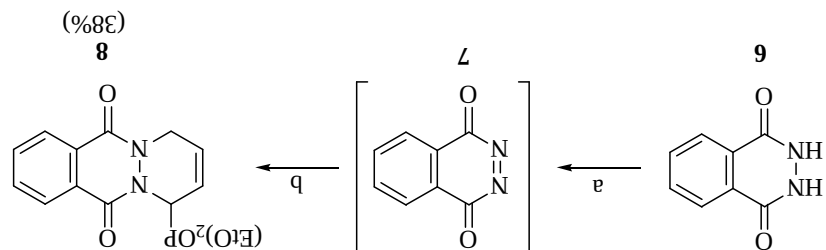
Scheme 25

a. TFA, DCM, 0 °C; b. NaHCO₃-H₂O; c. chloranil

Starting from the cycloadduct **3c**, we planned to produce 6-(diethoxyphosphonyl)-1,2-pyridazine by a two-step sequence involving Boc-deprotection and oxidative aromatization. The deprotection proceeded well with trifluoroacetic acid, but the resulting tetrahydro-1,2-pyridazine **9** was stable only as the bis-TFA salt. Under neutralization conditions, a retro-Diels-Alder reaction occurred rapidly and the diene **1** was recovered. Even in the presence of an oxidant, this process prevailed over the desired aromatization (Scheme 25).¹⁰⁰

The accurate structural assignment of the cycloadducts **3**, **5** and **8** has been made using mainly the ¹H, ¹³C and ³¹P NMR spectroscopies. The *J*_{H-P} and *J*_{C-P} coupling constants are very helpful.^{103–105} A typical example of NMR parameters is given in Scheme 26.

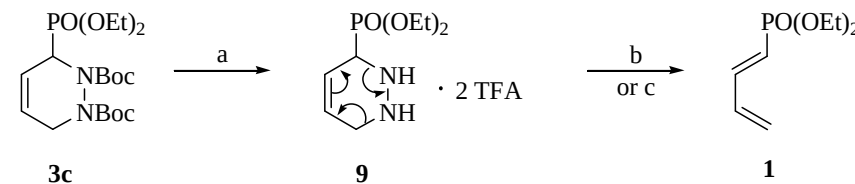
Scheme 24

a. Pb(OAc)₄, ACN, 0 °C; b. diene, ACN, 0 °C, 2 ha. Pb(OAc)₄, ACN, 0 °C; b. diene, ACN, 0 °C, 2 h

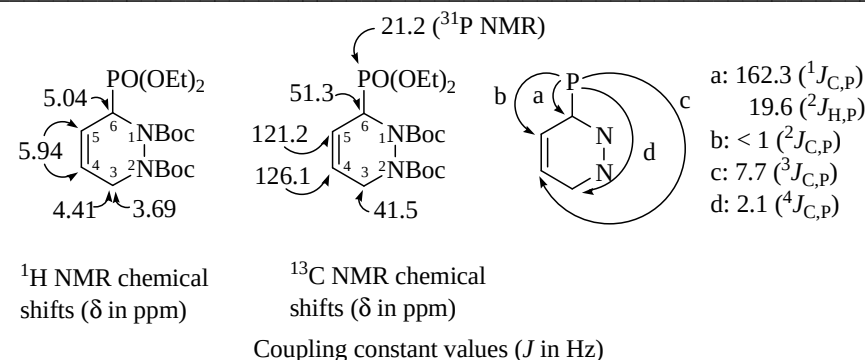
Scheme 24

Starting from the cycloadduct **3c**, we planned to produce 6-(diethoxyphosphonyl)-1,2-pyridazine by a two-step sequence involving Boc-deprotection and oxidative aromatization. The deprotection proceeded well with trifluoroacetic acid, but the resulting tetrahydro-1,2-pyridazine **9** was stable only as the bis-TFA salt. Under neutralization conditions, a retro-Diels-Alder reaction occurred rapidly and the diene **1** was recovered. Even in the presence of an oxidant, this process prevailed over the desired aromatization (Scheme 25).¹⁰⁰

The accurate structural assignment of the cycloadducts **3**, **5** and **8** has been made using mainly the ¹H, ¹³C and ³¹P NMR spectroscopies. The *J*_{H-P} and *J*_{C-P} coupling constants are very helpful.^{103–105} A typical example of NMR parameters is given in Scheme 26.

a. TFA, DCM, 0 °C; b. NaHCO₃-H₂O; c. chloranil

Scheme 25



Scheme 26

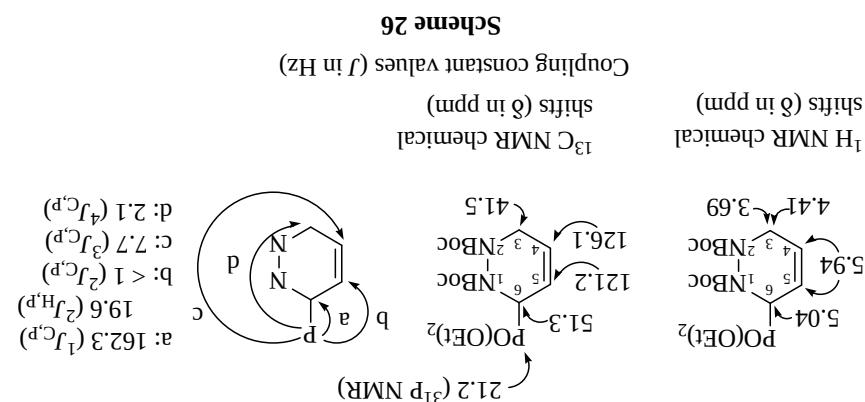
3.2. Cycloadditions with nitroso compounds

The nitroso compounds, thanks to their high reactivity, are classical tools for regioselective organic synthesis.^{106,107} By contrast to azodicarboxylate reagents, the nitroso derivatives can exist either as monomers or dimers, *i.e.* azodioxy compounds (*E* and *Z* stereoisomers).¹⁰⁸ The dimers are colourless, but the monomers are strongly blue (aliphatic) or green (aromatic) due to $n \rightarrow \pi^*$ transitions at 630–790 nm. The homodimers (non reactive species)¹⁰⁹ behave as a reservoir of “stabilized” nitroso reagents: indeed, in solution, the dimerization equilibrium is usually shifted towards the monomers (reactive species for cycloadditions)¹⁰⁸ which can be trapped *in situ* by dienes. However, in the case of acylnitroso reagents, the dimerization leads to an important competitive degradation route *via* the production of N₂O (Kirby’s degradation pathway).^{110,111}

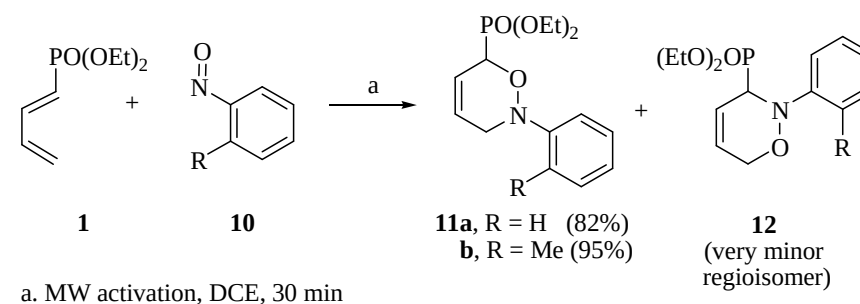
The HDA reactions of nitroso dienophiles and 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene (**1**) has a regioselectivity issue, obviously not encountered in the case of azo dienophiles. The two possible regioisomers of cycloadducts are named *proximal* (*i.e.* the oxygen atom in *ortho* position regarding the phosphonate group) and *distal* (*i.e.* the oxygen atom in *meta* position) respectively, according to the nomenclature introduced by Boger.¹¹² As a consequence of the configurational instability around a nitrogen atom, the *endo/exo* selectivity is not a relevant question in the case of nitroso-HDA reactions. The first HDA cycloadditions of **1** and O=N dienophiles **10** has been performed with commercially available

The HDA reactions of nitroso dienophiles and 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene (**1**) has a regioselectivity issue, obviously not encountered in the case of azo dienophiles. The two possible regioisomers of cycloadducts are named *proximal* (*i.e.* the oxygen atom in *ortho* position regarding the phosphonate group) and *distal* (*i.e.* the oxygen atom in *meta* position) respectively, according to the nomenclature introduced by Boger.¹¹² As a consequence of the configurational instability around a nitrogen atom, the *endo/exo* selectivity is not a relevant question in the case of nitroso-HDA reactions. The first HDA cycloadditions of **1** and O=N dienophiles **10** has been performed with commercially available

3.2. Cycloadditions with nitroso compounds



reagents, namely phenyl and α -tolyl derivatives (**Scheme 27**).^{86,99} Under classical thermic conditions (refluxing DCE, 12 h), we recovered a 95:5 mixture of *proximal* (**11**) and *distal* (**12**) regioisomers. There is no significant solvent effect on the reaction rate and regioselectivity (THF, DMF, MeCN). Interestingly, under microwave heating, the reaction proceeded in 1 hour with a complete *proximal* regioselectivity. This reaction could be scaled up to 20 g of **1** (using a six-entry parallel synthesis rotor in the MW oven) and also performed under the microreactor technology (continuous flow production of 0.56 g per hour).¹¹³

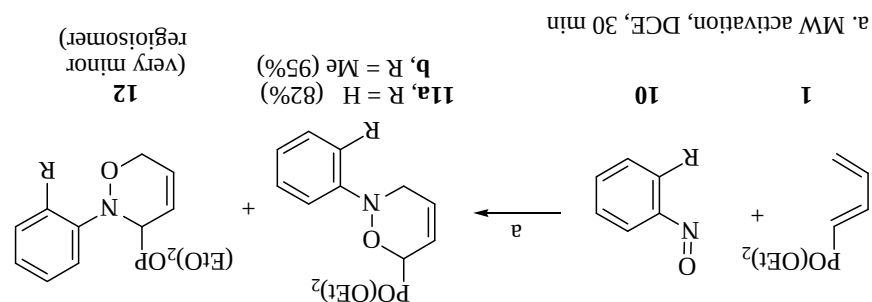


Scheme 27

Two stable conformers, I and II, have been computed for the 3,6-dihydro-1,2-oxazine framework **11**, at the B3LYP-6/31G** level of theory.¹¹⁴ Both conformers show the tolyl substituent in a pseudo-axial position (thus releasing the nitrogen lone pair in a pseudo-equatorial position), but I presents the phosphonate group in a pseudo-axial position while II orientates this group in a pseudo-equatorial position (**Scheme 28**). This latter conformer is the most stable one ($\Delta E=4.2$ kcal·mol⁻¹). Our experimental NMR data are in good agreement with the conformer II (³J_{P,C}=10 Hz corresponding to a P–C₆–C₅–C₄ dihedral angle θ of 137°). Other structural features are described in **Scheme 28**.

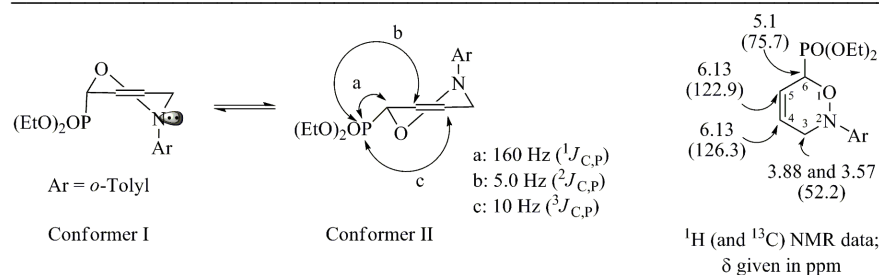
Two stable conformers, I and II, have been computed for the 3,6-dihydro-1,2-oxazine framework **11**, at the B3LYP-6/31G** level of theory.¹¹⁴ Both conformers show the tolyl substituent in a pseudo-axial position (thus releasing the nitrogen lone pair in a pseudo-equatorial position), but I presents the phosphonate group in a pseudo-axial position while II orientates this group in a pseudo-equatorial position (**Scheme 28**). This latter conformer is the most stable one ($\Delta E=4.2$ kcal·mol⁻¹). Our experimental NMR data are in good agreement with the conformer II (³J_{P,C}=10 Hz corresponding to a P–C₆–C₅–C₄ dihedral angle θ of 137°). Other structural features are described in **Scheme 28**.

Scheme 27



Under reagents, namely phenyl and α -tolyl derivatives (**Scheme 27**).^{86,99} Under classical thermic conditions (refluxing DCE, 12 h), we recovered a 95:5 mixture of *proximal* (**11**) and *distal* (**12**) regioisomers. There is no significant solvent effect on the reaction rate and regioselectivity (THF, DMF, MeCN). Interestingly, under microwave heating, the reaction proceeded in 1 hour with a complete *proximal* regioselectivity. This reaction could be scaled up to 20 g of **1** (using a six-entry parallel synthesis rotor in the MW oven) and also performed under the microreactor technology (continuous flow production of 0.56 g per hour).¹¹³

Chapitre IV – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents hétérodiénophiles et fonctionnalisations des cycloadduits obtenus



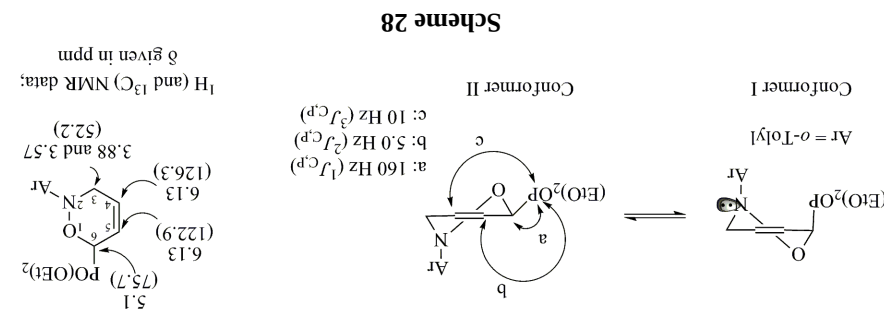
Scheme 28

The α -chloro- and α -acetoxy-nitroso dienophiles offer the advantage of easily producing NH-oxazine derivatives by simple alcoholysis of the crude cycloadducts.^{115,116} 2-Chloro-2-nitrosopropane (**13a**) and 1-chloro-1-nitrosocyclohexane (**13b**) were prepared by oxidation of the corresponding oximes with *t*-butylhypochlorite.¹¹⁷ Similarly, 2-acetoxy-2-nitrosopropane (**14a**) and 1-acetoxy-1-nitrosocyclohexane (**14b**) were obtained *via* the oxime precursors oxidation with lead tetraacetate.¹¹⁸ Freshly prepared solutions of **13** or **14** were engaged to react with **1** at room temperature. The dienophiles disappeared (NMR analysis) but the expected cycloadducts **15** could not be identified (Scheme 29).¹¹⁴ After several days, the diene **1** was regenerated, as well as under methanolic work-up. The instability of **15** will be explained further below.

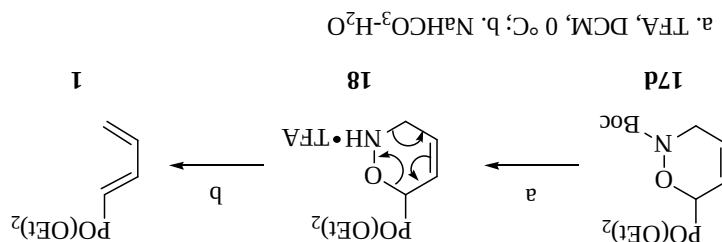
We were more successful using next acyl-nitroso compounds as dienophiles. We found that the best condition to deliver slowly pure acyl-nitroso reagents into a solution of diene **1** consists in the thermic decomposition (retro-Diels-Alder process) of the precursors **16** (Scheme 30).^{119–121} These come from the DA cycloaddition onto 9,10-dimethylantracene (DMA) of acyl-nitroso compounds produced *in situ* by the oxidation of the corresponding hydroxamic acids with tetrabutylammonium periodate. Upon mixing the precursors **16** and the diene **1** (1:1 to 1.5:1 ratios) in refluxing dichloroethane, overnight, the expected *N*-acyl 6-(diethoxyphosphonyl)-3,6-dihydro-1,2-oxazines **17a–d** were formed in very high yields (Scheme 30).¹²² The only presence of *proximal* regioisomers was confirmed by NMR data.

The α -chloro- and α -acetoxy-nitroso dienophiles offer the advantage of easily producing NH-oxazine derivatives by simple alcoholysis of the crude cycloadducts.^{115,116} 2-Chloro-2-nitrosopropane (**13a**) and 1-chloro-1-nitrosocyclohexane (**13b**) were prepared by oxidation of the corresponding oximes with *t*-butylhypochlorite.¹¹⁷ Similarly, 2-acetoxy-2-nitrosopropane (**14a**) and 1-acetoxy-1-nitrosocyclohexane (**14b**) were obtained *via* the oxime precursors oxidation with lead tetraacetate.¹¹⁸ Freshly prepared solutions of **13** or **14** were engaged to react with **1** at room temperature. The dienophiles disappeared (NMR analysis) but the expected cycloadducts **15** could not be identified (Scheme 29).¹¹⁴ After several days, the diene **1** was regenerated, as well as under methanolic work-up. The instability of **15** will be explained further below.

We were more successful using next acyl-nitroso compounds as dienophiles. We found that the best condition to deliver slowly pure acyl-nitroso reagents into a solution of diene **1** consists in the thermic decomposition (retro-Diels-Alder process) of the precursors **16** (Scheme 30).^{119–121} These come from the DA cycloaddition onto 9,10-dimethylantracene (DMA) of acyl-nitroso compounds produced *in situ* by the oxidation of the corresponding hydroxamic acids with tetrabutylammonium periodate. Upon mixing the precursors **16** and the diene **1** (1:1 to 1.5:1 ratios) in refluxing dichloroethane, overnight, the expected *N*-acyl 6-(diethoxyphosphonyl)-3,6-dihydro-1,2-oxazines **17a–d** were formed in very high yields (Scheme 30).¹²² The only presence of *proximal* regioisomers was confirmed by NMR data.

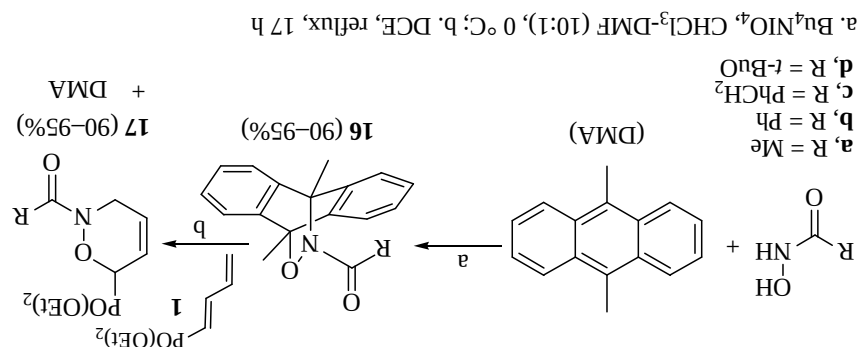


Scheme 31

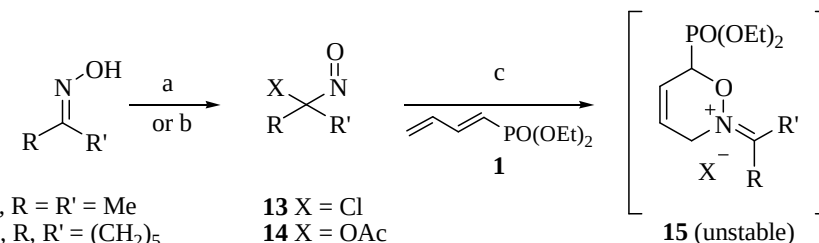
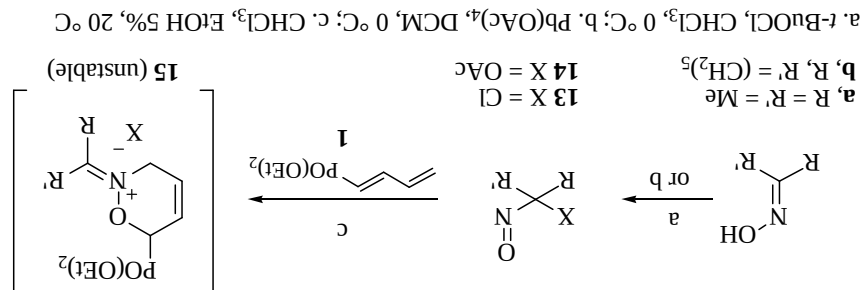


N-Boc deprotection of the cycloadduct **17d** with trifluoroacetic acid led to an unstable intermediate **18** that decomposes under neutralization via a retro-Diels-Alder process (Scheme 31).¹¹⁴ Thus, the *N*-unsubstituted heterocycles, 3,6-dihydro-1,2-oxazine and 3,6-dihydro-1,2-pyridazine (see above, Scheme 25) are thermally unstable: reduction or functionalization of the C=C double bond is required for their stabilization (see section 5: transformation of the cycloadduits).

Scheme 30

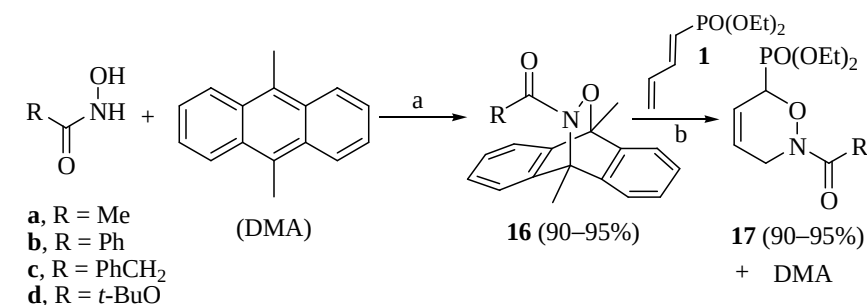


Scheme 29



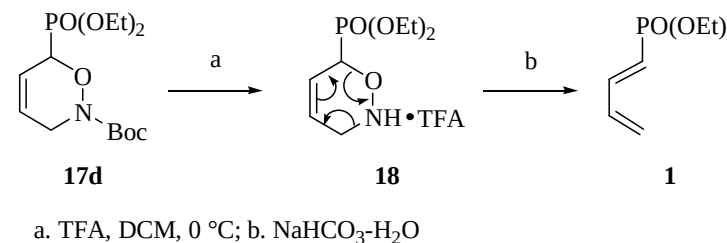
a. *t*-BuOCl, CHCl₃, 0 °C; b. Pb(OAc)₄, DCM, 0 °C; c. CHCl₃, EtOH 5%, 20 °C

Scheme 29



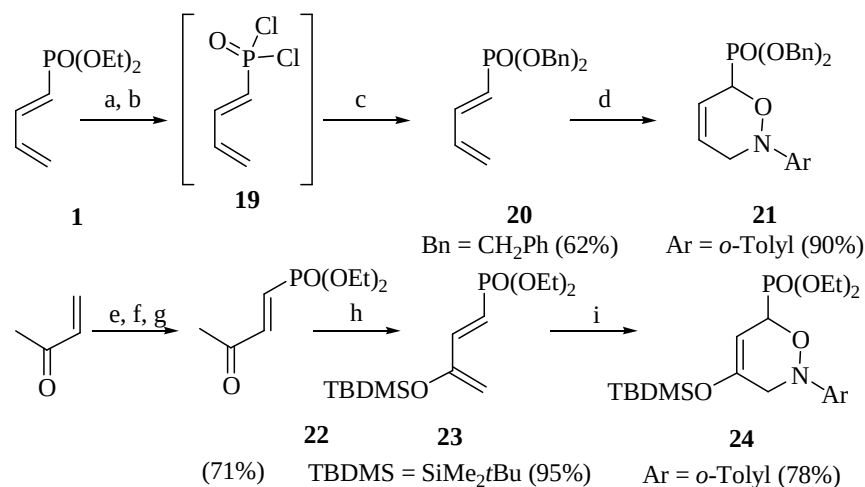
Scheme 30

N-Boc deprotection of the cycloadduct **17d** with trifluoroacetic acid led to an unstable intermediate **18** that decomposes under neutralization via a retro-Diels-Alder process (Scheme 31).¹¹⁴ Thus, the *N*-unsubstituted heterocycles, 3,6-dihydro-1,2-oxazine and 3,6-dihydro-1,2-pyridazine (see above, Scheme 25) are thermally unstable: reduction or functionalization of the C=C double bond is required for their stabilization (see section 5: transformation of the cycloadduits).



Scheme 31

Structural variations on the 1-phosphonodiene scaffold have been performed, such as the modification of the phosphonate OR groups and the introduction of a silyloxy substituent in position C₃ (analogy with the Danishefsky's dienes). Ester exchange was readily performed from diene **1** by a three-step sequence involving the deprotection of the P–OEt groups with trimethylsilyl bromide, the formation of the phosphoryl dichloride intermediate **19** by reaction with oxalyl chloride and the re-esterification with the selected alcohol in the presence of pyridine. This process is illustrated in **Scheme 32** with the synthesis of the dibenzyl phosphonate **20** and its reaction with *o*-nitrosotoluene to yield the oxazine **21**.¹²²

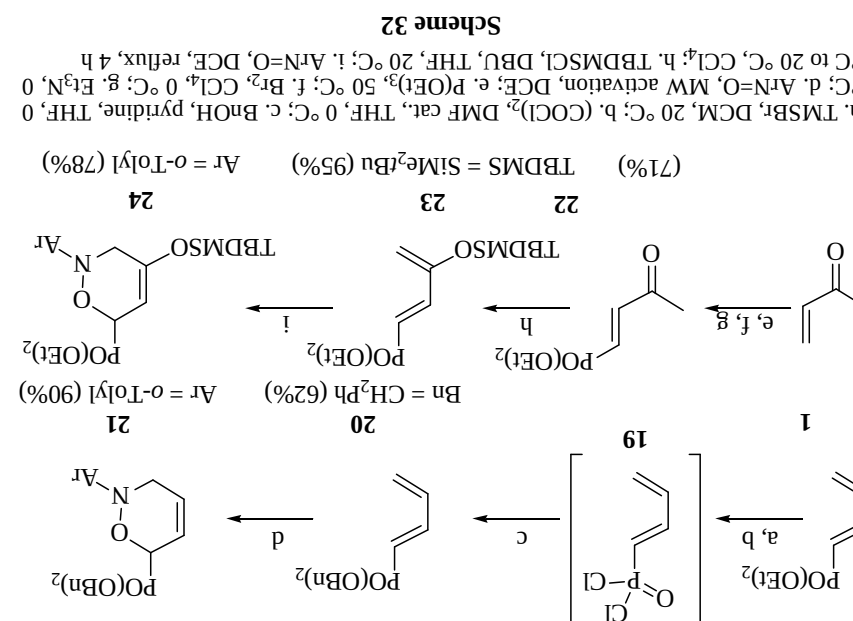


a. TMSBr, DCM, 20 °C; b. (COCl)₂, DMF cat., THF, 0 °C; c. BnOH, pyridine, THF, 0 °C; d. ArN=O, MW activation, DCE; e. P(OEt)₃, 50 °C; f. Br₂, CCl₄, 0 °C; g. Et₃N, 0 °C to 20 °C, CCl₄; h. TBDMSCl, DBU, THF, 20 °C; i. ArN=O, DCE, reflux, 4 h

Scheme 32

1-(Diethoxyphosphonyl)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadiene (**23**) was obtained from the β-keto-vinylphosphonate **22**¹²³ via adapted conditions of silyl enol ether synthesis.¹²² As expected, the diene **23** (activated by an electron-donating group, EDG) was more reactive than **1** and **20**, but also more prone to oligomerization. The cycloadduct **24** with *o*-nitrosotoluene was formed rapidly without MW activation (**Scheme 32**).¹²²

1-(Diethoxyphosphonyl)-3-(*t*-butyldimethylsilyloxy)-1,3-butadiene (**23**) was obtained from the β-keto-vinylphosphonate **22**¹²³ via adapted conditions of silyl enol ether synthesis.¹²² As expected, the diene **23** (activated by an electron-donating group, EDG) was more reactive than **1** and **20**, but also more prone to oligomerization. The cycloadduct **24** with *o*-nitrosotoluene was formed rapidly without MW activation (**Scheme 32**).¹²²



Structural variations on the 1-phosphonodiene scaffold have been performed, such as the modification of the phosphonate OR groups and the introduction of a silyloxy substituent in position C₃ (analogy with the Danishefsky's dienes). Ester exchange was readily performed from diene **1** by a three-step sequence involving the deprotection of the P–OEt groups with trimethylsilyl bromide, the formation of the phosphoryl dichloride intermediate **19** by reaction with oxalyl chloride and the re-esterification with the selected alcohol in the presence of pyridine. This process is illustrated in **Scheme 32** with the synthesis of the dibenzyl phosphonate **20** and its reaction with *o*-nitrosotoluene to yield the oxazine **21**.¹²²

3.3. Asymmetric synthesis

In general, there are three main strategies for the development of asymmetric DA reactions: (i) the use of a chiral catalyst; (ii) the use of a chiral auxiliary placed on the dienophile; (iii) the use of a chiral auxiliary placed on the diene. In our case, *i.e.* HDA reactions of phosphonodienes, the catalytic route could not be applied for at least two reasons: (i) the Lewis acid-type catalysts strongly coordinate the phosphonate groups, preventing efficient complexation-decomplexation equilibria; (ii) the organometallic catalysts activate the dimerization of the O=N dienophiles. Some chiral nitroso dienophiles have been already applied in asymmetric HDA reactions.^{124,125} Nevertheless, we preferred to exploit chiral phosphono dienes as a more versatile and possibly general route towards chiral phosphonylated heterocycles. Although chiral phosphorus reagents are well known in organic synthesis,¹²⁶ chiral auxiliaries for DA phosphono partners are scarcely described in the literature and usually concern vinyl phosphonates.⁷⁶

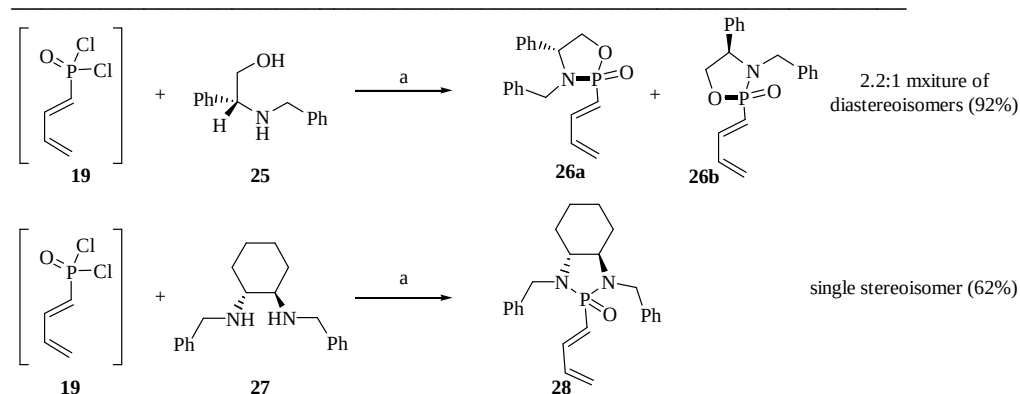
To build a chiral phosphono diene, we first considered the introduction of the chirality on the phosphorus atom. As shown in Scheme 33, the capture of the diene **19** by the aminoalcohol **25** derived from (L)-phenylglycine led to a 2.2:1 mixture of diastereoisomers **26**.¹²⁷ Since they could not be separated, these dienes are void of interest for asymmetric cycloadditions. We next turned our attention on C₂-symmetry chiral auxiliaries derived from *trans* (*R,R*)-1,2-diamino-cyclohexane, initially developed by Hanessian.¹²⁸ The chiral diene **28** was readily obtained as a single stereoisomer by reacting **19** with the diamine **27** (**Scheme 33**).¹²⁷

3.3. Asymmetric synthesis

In general, there are three main strategies for the development of asymmetric DA reactions: (i) the use of a chiral catalyst; (ii) the use of a chiral auxiliary placed on the dienophile; (iii) the use of a chiral auxiliary placed on the diene. In our case, *i.e.* HDA reactions of phosphonodienes, the catalytic route could not be applied for at least two reasons: (i) the Lewis acid-type catalysts strongly coordinate the phosphonate groups, preventing efficient complexation-decomplexation equilibria; (ii) the organometallic catalysts activate the dimerization of the O=N dienophiles. Some chiral nitroso dienophiles have been already applied in asymmetric HDA reactions.^{124,125} Nevertheless, we preferred to exploit chiral phosphono dienes as a more versatile and possibly general route towards chiral phosphonylated heterocycles. Although chiral phosphorus reagents are well known in organic synthesis,¹²⁶ chiral auxiliaries for DA phosphono partners are scarcely described in the literature and usually concern vinyl phosphonates.⁷⁶

To build a chiral phosphono diene, we first considered the introduction of the chirality on the phosphorus atom. As shown in Scheme 33, the capture of the diene **19** by the aminoalcohol **25** derived from (L)-phenylglycine led to a 2.2:1 mixture of diastereoisomers **26**.¹²⁷ Since they could not be separated, these dienes are void of interest for asymmetric cycloadditions. We next turned our attention on C₂-symmetry chiral auxiliaries derived from *trans* (*R,R*)-1,2-diamino-cyclohexane, initially developed by Hanessian.¹²⁸ The chiral diene **28** was readily obtained as a single stereoisomer by reacting **19** with the diamine **27** (**Scheme 33**).¹²⁷

Chapitre IV – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents hétérodiénophiles et fonctionnalisations des cycloadduits obtenus

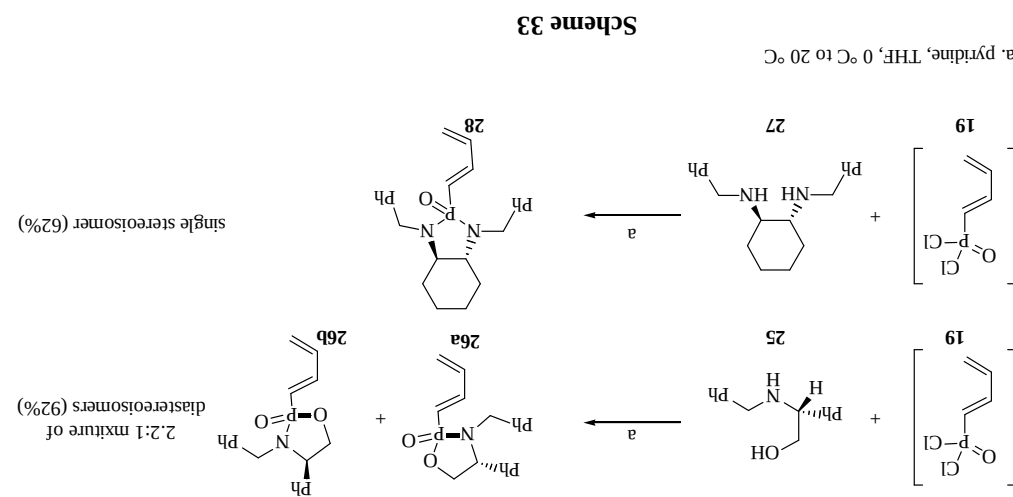


a. pyridine, THF, 0 °C to 20 °C

Scheme 33

Disappointingly, the cycloaddition of **28** on *o*-nitrosotoluene gave a 1:1 mixture of diastereoisomers **29** (determined by ^{31}P NMR).¹²⁷ The absence of facial discrimination is explained in the next section devoted to the computational investigations. But, using azodicarboxylates as dienophiles, we could observe a diastereoselectivity which increases from *de*=44% to *de*=100%, when the steric control is enhanced by two bulky substituents (Scheme 34).¹²⁷ However, in this case, microwave activation is mandatory and the yields of cycloadducts **30b,c** are relatively modest; it is the prize to pay for the complete stereoselectivity!

The quite low reactivity of 1-phosphono dienes regarding the classical electron-rich or electron-poor dienes traditionally used in DA and HDA reactions deserves to be examined in the light of the theoretical chemistry (see next section).

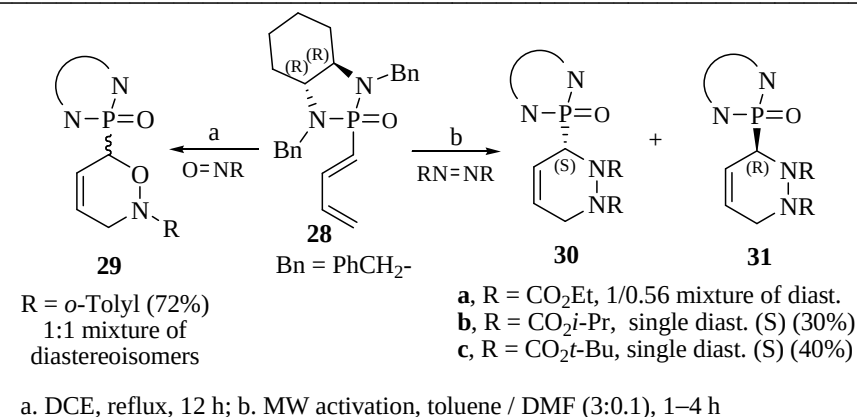


a. pyridine, THF, 0 °C to 20 °C

Scheme 33

Disappointingly, the cycloaddition of **28** on *o*-nitrosotoluene gave a 1:1 mixture of diastereoisomers **29** (determined by ^{31}P NMR).¹²⁷ The absence of facial discrimination is explained in the next section devoted to the computational investigations. But, using azodicarboxylates as dienophiles, we could observe a diastereoselectivity which increases from *de*=44% to *de*=100%, when the steric control is enhanced by two bulky substituents (Scheme 34).¹²⁷ However, in this case, microwave activation is mandatory and the yields of cycloadducts **30b,c** are relatively modest; it is the prize to pay for the complete stereoselectivity!

The quite low reactivity of 1-phosphono dienes regarding the classical electron-rich or electron-poor dienes traditionally used in DA and HDA reactions deserves to be examined in the light of the theoretical chemistry (see next section).



Scheme 34

4. Computational investigation of the HDA reactions

4.1. The phosphonate effect

Classically, the phosphonate substituent has been considered as a mesomeric withdrawing group¹²⁹ by analogy to the carbonyl group. Indeed, the usual drawing of the $\text{P}=\text{O}$ motif of the phosphonate wrongly suggests the existence of a mesomeric effect similar to $\text{C}=\text{O}$ [Figure 1 (A)]. In fact, it has been demonstrated that the participation of the phosphorus d orbitals into this $\text{P}=\text{O}$ bond is less than 10% and that this bond is strongly polarized towards oxygen (about 90%).¹³⁰ Accordingly, a more realistic picture of the phosphonate substituent is a zwitterionic species as given in Figure 1 (B).

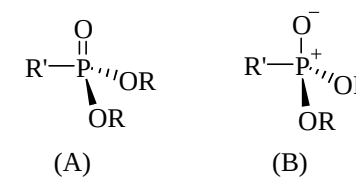


Figure 1

Nowadays, the most widespread use of the phosphonate group is for the stabilization of α -negative charges, such as in the Horner-Wadsworth-

Nowadays, the most widespread use of the phosphonate group is for the stabilization of α -negative charges, such as in the Horner-Wadsworth-

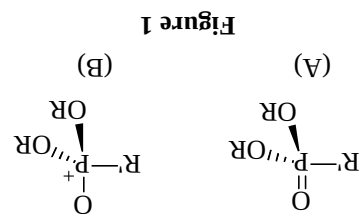


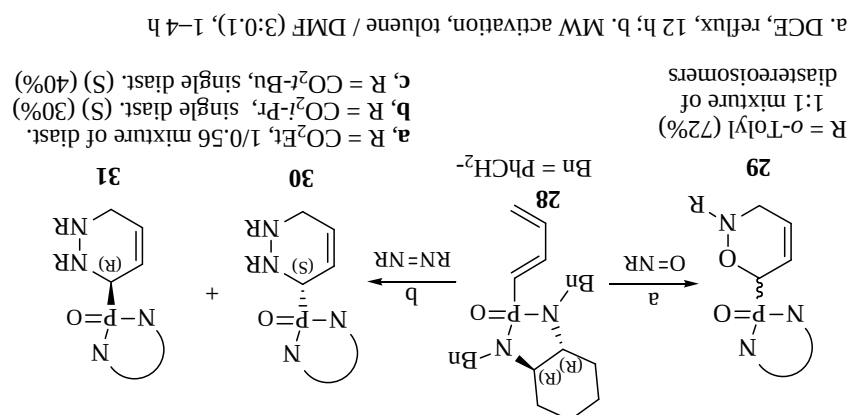
Figure 1

Classically, the phosphonate substituent has been considered as a mesomeric withdrawing group¹²⁹ by analogy to the carbonyl group. Indeed, the usual drawing of the $\text{P}=\text{O}$ motif of the phosphonate wrongly suggests the existence of a mesomeric effect similar to $\text{C}=\text{O}$ [Figure 1 (A)]. In fact, it has been demonstrated that the participation of the phosphorus d orbitals into this $\text{P}=\text{O}$ bond is less than 10% and that this bond is strongly polarized towards oxygen (about 90%).¹³⁰ Accordingly, a more realistic picture of the phosphonate substituent is a zwitterionic species as given in Figure 1 (B).

4.1. The phosphonate effect

4. Computational investigation of the HDA reactions

Scheme 34



Emmons reaction.¹³¹ A recent theoretical study using the electronic Fukui function demonstrated the emergence of a negative hyperconjugation in phosphorus stabilized carbanions.¹³² This back-bonding from the carbanion lone pair towards σ^* P–O orbitals leads to a significant stabilization. From that study, it becomes clear that the best description for the phosphonate group through its interaction with a carbanion is a σ -donor/ π -acceptor system.

In contrast, only a small interaction is detected between the phosphonate function and neutral organic patterns such as vinyl or butadienyl moieties.^{133–135} This interaction is dominated by the phosphorus atom: the presence of a positively charged third row element renders the bound carbon atom very negative and consequently polarizes the adjacent carbon skeleton. The phosphonate group can therefore be considered as a polarizing group for the π systems. Recent calculations showed that this feature gives rise to asynchronicity in carbo Diels-Alder cycloadditions, *i.e.* to an increase in electron transfer at the transition state (TS) by comparison with the reference butadiene + ethylene couple.¹³⁶ Nevertheless, the global activation brought by the phosphonate substituent remains weak, especially when placed in position 1 of the diene. In positions 2 (diene) and 6 (dienophile), the activation of the π system leads to a decrease of the activation barrier by comparison with the reference reaction.

These theoretical results are in good agreement with the experimental data available from the literature: 1-phosphonodienes display poor reactivity in DA reactions towards a broad range of C=C dienophiles; 2-phosphonodienes have been scarcely illustrated (as a consequence of their instability) and vinylphosphonates are used indeed as dienophiles, but mainly as Michael acceptors.^{137–139}

4.2. HDA cycloadditions of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene (1a)

A way to overcome the low activation of diene **1a** is to match it with highly reactive dienophiles. As mentioned above, we have selected activated nitrogen-containing partners, namely azodicarboxylate and nitroso dienophiles in our strategy dedicated to the synthesis of aminophosphonic derivatives. In addition, nitroso dienophiles can lead to regioisomeric mixtures of cycloadducts.

A way to overcome the low activation of diene **1a** is to match it with highly reactive dienophiles. As mentioned above, we have selected activated nitrogen-containing partners, namely azodicarboxylate and nitroso dienophiles in our strategy dedicated to the synthesis of aminophosphonic derivatives. In addition, nitroso dienophiles can lead to regioisomeric mixtures of cycloadducts.

4.2. HDA cycloadditions of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene (1a)

In contrast, only a small interaction is detected between the phosphonate function and neutral organic patterns such as vinyl or butadienyl moieties.^{133–135} This interaction is dominated by the phosphorus atom: the presence of a positively charged third row element renders the bound carbon atom very negative and consequently polarizes the adjacent carbon skeleton. The phosphonate group can therefore be considered as a polarizing group for the π systems. Recent calculations showed that this feature gives rise to asynchronicity in carbo Diels-Alder cycloadditions, *i.e.* to an increase in electron transfer at the transition state (TS) by comparison with the reference butadiene + ethylene couple.¹³⁶ Nevertheless, the global activation brought by the phosphonate substituent remains weak, especially when placed in position 1 of the diene. In positions 2 (diene) and 6 (dienophile), the activation of the π system leads to a decrease of the activation barrier by comparison with the reference reaction. These theoretical results are in good agreement with the experimental data available from the literature: 1-phosphonodienes display poor reactivity in DA reactions towards a broad range of C=C dienophiles; 2-phosphonodienes have been scarcely illustrated (as a consequence of their instability) and vinylphosphonates are used indeed as dienophiles, but mainly as Michael acceptors.^{137–139}

group through its interaction with a carbanion is a σ -donor/ π -acceptor system. that study, it becomes clear that the best description for the phosphonate lone pair towards σ^* P–O orbitals leads to a significant stabilization. From phosphorus stabilized carbanions.¹³² This back-bonding from the carbanion function demonstrated the emergence of a negative hyperconjugation in Emmons reaction.¹³¹ A recent theoretical study using the electronic Fukui

The previous theoretical investigations on these latter non-symmetrical reagents underlined the impact of the diene activation on the regiochemistry of nitroso HDA reactions.¹⁴⁰ The rule is: higher the butadienyl activation, higher the regioselectivity (**Figure 2**).

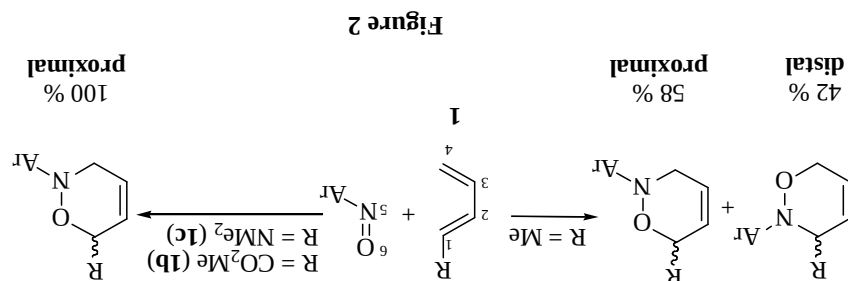


Figure 2

Given that the butadienyl activation by a phosphonate substituent is very low, one may expect a poor regioselectivity for the cycloadditions of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene (**1a**) and nitroso dienophiles. This deduction contrasts with the experimental facts and prompted us to start a computational study. Our objective was to provide quantitative insights into the governing parameters of these reactions, namely the activation barriers and the regioselectivity.¹⁴¹

We have computed the global static properties of representative 1-substituted dienes at the B3LYP/6-31G** level.¹⁴² The chemical potential (μ) and the global electrophilicity (ω) are listed in **Table 1** for butadiene (R=H), piperylene (R=Me), 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene [R=PO(OEt)₂, **1a**], (E)-N,N-dimethylbuta-1,3-dien-1-amine (R=NMe₂, **1b**) and (E)-methyl penta-2,4-dienoate (R=CO₂Me, **1c**).

Table 1.

Entry	Diene	μ (eV)	ω (eV)
1	Butadiene	-3.456	1.05
2	Piperylene	-3.238	0.94
3	1a [PO(OEt) ₂]	-4.082	1.58
4	1b (NMe ₂)	-2.395	0.58
5	1c (CO ₂ Me)	-4.190	1.79

The previous theoretical investigations on these latter non-symmetrical reagents underlined the impact of the diene activation on the regiochemistry of nitroso HDA reactions.¹⁴⁰ The rule is: higher the butadienyl activation, higher the regioselectivity (**Figure 2**).

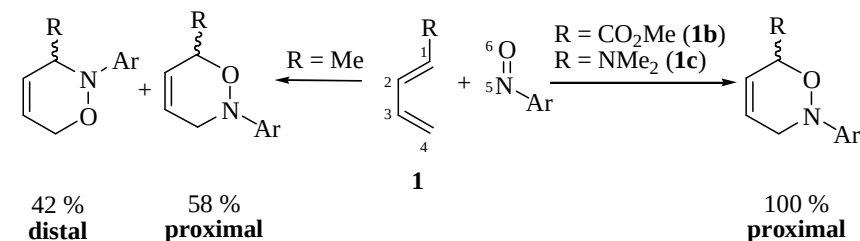


Figure 2

Given that the butadienyl activation by a phosphonate substituent is very low, one may expect a poor regioselectivity for the cycloadditions of 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene (**1a**) and nitroso dienophiles. This deduction contrasts with the experimental facts and prompted us to start a computational study. Our objective was to provide quantitative insights into the governing parameters of these reactions, namely the activation barriers and the regioselectivity.¹⁴¹

We have computed the global static properties of representative 1-substituted dienes at the B3LYP/6-31G** level.¹⁴² The chemical potential (μ) and the global electrophilicity (ω) are listed in **Table 1** for butadiene (R=H), piperylene (R=Me), 1-(diethoxyphosphonyl)-1,3-butadiene [R=PO(OEt)₂, **1a**], (E)-N,N-dimethylbuta-1,3-dien-1-amine (R=NMe₂, **1b**) and (E)-methyl penta-2,4-dienoate (R=CO₂Me, **1c**).

Table 1.

Entry	Diene	μ (eV)	ω (eV)
1	Butadiene	-3.456	1.05
2	Piperylene	-3.238	0.94
3	1a [PO(OEt) ₂]	-4.082	1.58
4	1b (NMe ₂)	-2.395	0.58
5	1c (CO ₂ Me)	-4.190	1.79

The relatively low ω values calculated for butadiene, piperylene and **1b** indicate their lower electrophilic character in comparison with **1a** and **1c**. The calculated ω values for butadiene, **1a** and **1c** show that the phosphonate moiety weakly increases the global electrophilicity of the butadienyl moiety, in good agreement with its polarizing effect. The computed chemical potential (μ) for representative nitrosodienophiles, ranging from -0.154 to -0.185 au, is generally higher than for the selected dienes. It means that a charge transfer will occur from the diene to the dienophile along the reaction coordinates according to a DA reaction with a normal electronic demand.

Table 2.

Entry	Diene	$\Delta E^\ddagger$ (kcal·mol ⁻¹)		Regio selectivity
		<i>Proximal</i>	<i>Distal</i>	
1	Butadiene	8.8	/	/
2	Piperylene	8.4	8.8	0.4
3	1a [PO(OEt) ₂]	7.8	13.6	5.8
4	1b (NMe ₂)	2.7	11.2	8.5
5	1c (CO ₂ Me)	5.9	9.1	3.2

We further considered the cycloaddition reactions of the selected dienes with nitrosomethane (RNO with R=Me, **a**) as a model compound. The transition states (TSs) associated with the *endo* approach are the only ones to be considered for this discussion since the *exo* approach is disfavored by 4–10 kcal·mol⁻¹.¹⁴⁰ The resulting activation barriers ($\Delta E^\ddagger$) are listed in **Table 2**. As expected, the effect of the phosphonate substituent on the activation barrier of this cycloaddition is low: the computed barriers (*proximal* and *distal*) are indeed comparable to those obtained for butadiene and piperylene (entries 1–3). In contrast, dienes **1b,c** show a significant decrease of their activation barriers (entries 4 and 5). Clearly, the slight electronic activation brought by the phosphonate (**Table 1**) is compensated by its high steric hindrance. Another observation is the emergence of a regioselectivity for diene **1a** (entry 3), that is not observed for piperylene (entry 2). Despite the low global activation effect of the phosphonate group, comparable regiodiscrimination levels to dienes **1b,c** are computed for diene

The relatively low ω values calculated for butadiene, piperylene and **1b** indicate their lower electrophilic character in comparison with **1a** and **1c**. The calculated ω values for butadiene, **1a** and **1c** show that the phosphonate moiety weakly increases the global electrophilicity of the butadienyl moiety, in good agreement with its polarizing effect. The computed chemical potential (μ) for representative nitrosodienophiles, ranging from -0.154 to -0.185 au, is generally higher than for the selected dienes. It means that a charge transfer will occur from the diene to the dienophile along the reaction coordinates according to a DA reaction with a normal electronic demand.

Table 2.

Entry	Diene	$\Delta E^\ddagger$ (kcal·mol ⁻¹)		Regio selectivity
		<i>Proximal</i>	<i>Distal</i>	
1	Butadiene	8.8	/	/
2	Piperylene	8.4	8.8	0.4
3	1a [PO(OEt) ₂]	7.8	13.6	5.8
4	1b (NMe ₂)	2.7	11.2	8.5
5	1c (CO ₂ Me)	5.9	9.1	3.2

We further considered the cycloaddition reactions of the selected dienes with nitrosomethane (RNO with R=Me, **a**) as a model compound. The transition states (TSs) associated with the *endo* approach are the only ones to be considered for this discussion since the *exo* approach is disfavored by 4–10 kcal·mol⁻¹.¹⁴⁰ The resulting activation barriers ($\Delta E^\ddagger$) are listed in **Table 2**. As expected, the effect of the phosphonate substituent on the activation barrier of this cycloaddition is low: the computed barriers (*proximal* and *distal*) are indeed comparable to those obtained for butadiene and piperylene (entries 1–3). In contrast, dienes **1b,c** show a significant decrease of their activation barriers (entries 4 and 5). Clearly, the slight electronic activation brought by the phosphonate (**Table 1**) is compensated by its high steric hindrance. Another observation is the emergence of a regioselectivity for diene **1a** (entry 3), that is not observed for piperylene (entry 2). Despite the low global activation effect of the phosphonate group, comparable regiodiscrimination levels to dienes **1b,c** are computed for diene

1a. The bulky phosphonate substituent enhances the regiodiscrimination by a direct steric interaction with the nitroso substituent. Furthermore, nitrosodienophiles of synthetic interest (**Figure 3**) were considered in order to establish structure reactivity relationships. First, the impact of the nitroso substituent R on the activation barrier was studied for the HDA reaction with **1a**. Next, the impact of the substitution pattern on the *proximal/distal* discrimination was evaluated. The computation of the global electrophilicity (ω) shows that the presence of strong electron-withdrawing substituents on the nitroso dienophile drastically increases its electrophilicity (**Table 3**). The acyl nitroso derivatives **d–g** are strong electrophiles and consequently very reactive species (entries 4–7). This is further confirmed by the computation of the activation barriers ($\Delta E^\ddagger$) of their cycloadditions with diene **1a** ranging from 1.5 to 2.1 kcal.mol⁻¹ (**Figure 3**).

Table 3.

Entry	Dienophile	ω (eV)	Regioselectivity vs 1a (kcal.mol ⁻¹)
1	a (R=Me)	2.27	5.8
2	b (R=2-Tol)	2.82	8.9
3	c (R=Me ₂ CCl)	2.61	10.2
4	d (R=CO ₂ Me)	3.73	7.3
5	e (R=Ac)	4.50	3.8
6	f (R=Bz)	3.38	5.9
7	g (R=BnCO)	4.41	7.6

All these reactions are strongly exothermic ($-40 \text{ kcal.mol}^{-1} < \Delta H^\circ < -10 \text{ kcal.mol}^{-1}$). **Figure 3** indicates that the nitroso dienophiles reactivity *versus* diene **1a** increases from nitrosotoluene **b** and α -chloro nitroso **c** to acyl nitroso compounds **d–g**. The latter particularly low calculated activation barriers have to be related to the *a priori* selection of a *cisoid* conformer of the diene **1a**, which may be experimentally generated by addition of a coreactant such as 9,10-dimethylantracene. The role of this coreactant has been discussed in a recent publication.¹²²

1a. The bulky phosphonate substituent enhances the regiodiscrimination by a direct steric interaction with the nitroso substituent.

Furthermore, nitrosodienophiles of synthetic interest (**Figure 3**) were considered in order to establish structure reactivity relationships. First, the impact of the nitroso substituent R on the activation barrier was studied for the HDA reaction with **1a**. Next, the impact of the substitution pattern on the *proximal/distal* discrimination was evaluated. The computation of the global electrophilicity (ω) shows that the presence of strong electron-withdrawing substituents on the nitroso dienophile drastically increases its electrophilicity (**Table 3**). The acyl nitroso derivatives **d–g** are strong electrophiles and consequently very reactive species (entries 4–7). This is further confirmed by the computation of the activation barriers ($\Delta E^\ddagger$) of their cycloadditions with diene **1a** ranging from 1.5 to 2.1 kcal.mol⁻¹ (**Figure 3**).

Table 3.

Entry	Dienophile	ω (eV)	Regioselectivity vs 1a (kcal.mol ⁻¹)
1	a (R=Me)	2.27	5.8
2	b (R=2-Tol)	2.82	8.9
3	c (R=Me ₂ CCl)	2.61	10.2
4	d (R=CO ₂ Me)	3.73	7.3
5	e (R=Ac)	4.50	3.8
6	f (R=Bz)	3.38	5.9
7	g (R=BnCO)	4.41	7.6

All these reactions are strongly exothermic ($-40 \text{ kcal.mol}^{-1} < \Delta H^\circ < -10 \text{ kcal.mol}^{-1}$). **Figure 3** indicates that the nitroso dienophiles reactivity *versus* diene **1a** increases from nitrosotoluene **b** and α -chloro nitroso **c** to acyl nitroso compounds **d–g**. The latter particularly low calculated activation barriers have to be related to the *a priori* selection of a *cisoid* conformer of the diene **1a**, which may be experimentally generated by addition of a coreactant such as 9,10-dimethylantracene. The role of this coreactant has been discussed in a recent publication.¹²²

Remarkably, a *proximal/distal* discrimination ranging from 3.8 to 10.2 kcal·mol⁻¹ was computed for the reaction of **1a** with the series of R–NO dienophiles (**Table 3**). This regioselectivity appears to result from a balance between electronic and steric factors.

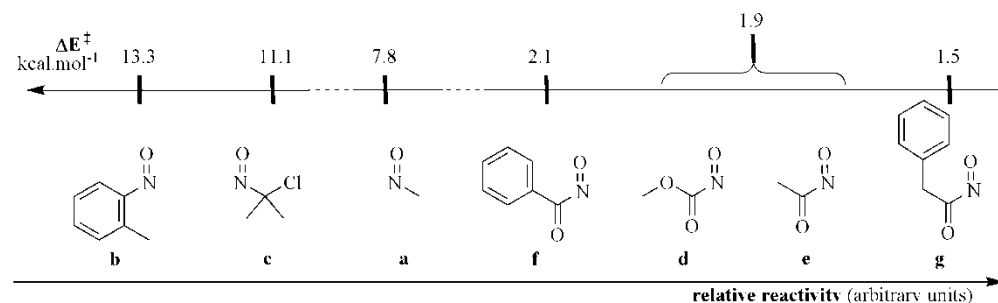


Figure 3

We finally looked at the cycloaddition of an azodicarboxylate dienophile to diene **1a** using dimethylazodicarboxylate (DMAD) as model compound. This reaction is also strongly exothermic ($\Delta H^\circ = -40$ kcal·mol⁻¹) and its activation barrier is comparable to the one computed for the reaction of **1a** and nitrosotoluene ($\Delta E^\ddagger = 12.6$ kcal·mol⁻¹).

4.3. Chiral induction

The cycloadditions of O=N and N=N dienophiles proceed *via* very asynchronous TSs. For example, the proximal TS for the reaction of **1a** and Ar–N=O (**Figure 2**) displays the C₄–N₅ bond length close to the C–N bond of the final cycloadduct (1.46 Å), while the C₁–O₆ bond remains closer to the sum of the van der Waals radii for C and O (3.24 Å) than to the length in the final cycloadduct (1.44 Å).¹⁴¹ This intrinsic asynchronicity should definitely influence the interaction of the dienophile and a chiral auxiliary linked to the diene, hence lowering the induction at C₁, especially for nitroso dienophiles. This assessment prompted us to evaluate the effect of the substituents of the chiral auxiliary and the dienophile on the facial discrimination (chiral induction).¹²⁷

We investigated five different chiral dienes (**1d–h**) having C₂-symmetry auxiliaries and their HDA reactions with nitrosomethane,

The cycloadditions of O=N and N=N dienophiles proceed *via* very asynchronous TSs. For example, the proximal TS for the reaction of **1a** and Ar–N=O (**Figure 2**) displays the C₄–N₅ bond length close to the C–N bond of the final cycloadduct (1.46 Å), while the C₁–O₆ bond remains closer to the sum of the van der Waals radii for C and O (3.24 Å) than to the length in the final cycloadduct (1.44 Å).¹⁴¹ This intrinsic asynchronicity should definitely influence the interaction of the dienophile and a chiral auxiliary linked to the diene, hence lowering the induction at C₁, especially for nitroso dienophiles. This assessment prompted us to evaluate the effect of the substituents of the chiral auxiliary and the dienophile on the facial discrimination (chiral induction).¹²⁷

We investigated five different chiral dienes (**1d–h**) having C₂-symmetry auxiliaries and their HDA reactions with nitrosomethane,

4.3. Chiral induction

We finally looked at the cycloaddition of an azodicarboxylate dienophile to diene **1a** using dimethylazodicarboxylate (DMAD) as model compound. This reaction is also strongly exothermic ($\Delta H^\circ = -40$ kcal·mol⁻¹) and its activation barrier is comparable to the one computed for the reaction of **1a** and nitrosotoluene ($\Delta E^\ddagger = 12.6$ kcal·mol⁻¹).

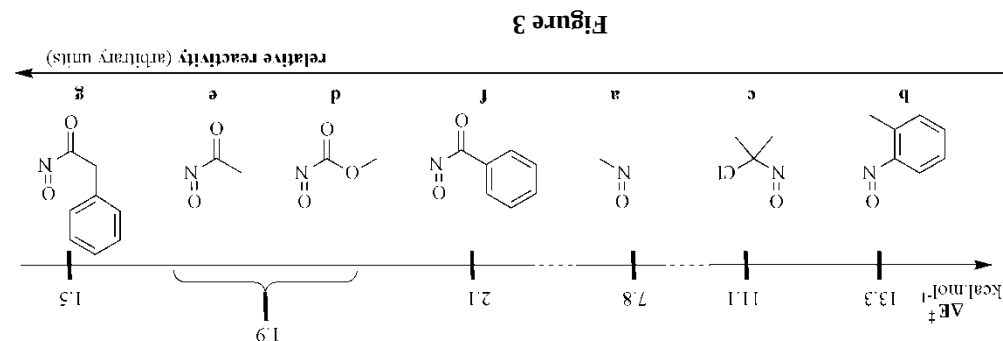


Figure 3

Remarkably, a *proximal/distal* discrimination ranging from 3.8 to 10.2 kcal·mol⁻¹ was computed for the reaction of **1a** with the series of R–NO dienophiles (**Table 3**). This regioselectivity appears to result from a balance between electronic and steric factors.

nitrosotoluene and dimethylazodicarboxylate (DMAD) (**Figure 4**). For each diene, two reactive *cisoid* conformations have been isolated *in silico*: *Panti* and *Psyn* conformers feature the P=O bond in *anti* and *syn* orientation, respectively, regarding the butadienyl moiety (rotation around the P–C₁ bond). Since the HDA reactions of *Panti* and *Psyn* conformers lead to (*R*)- and (*S*)-cycloadducts, respectively, this conformational equilibrium may be considered as a major factor for stereochemical drifts.⁶⁶

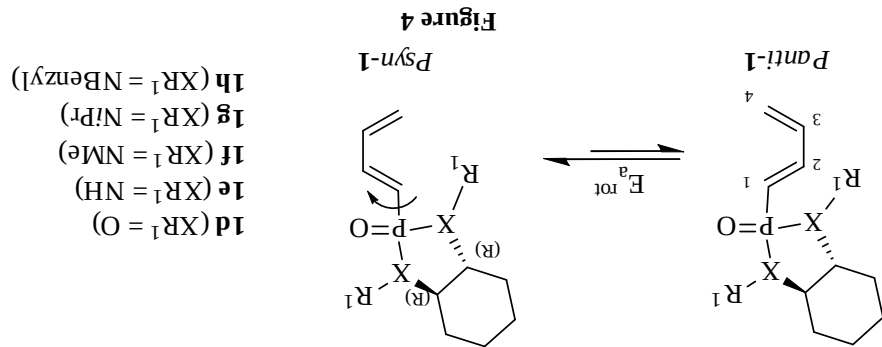


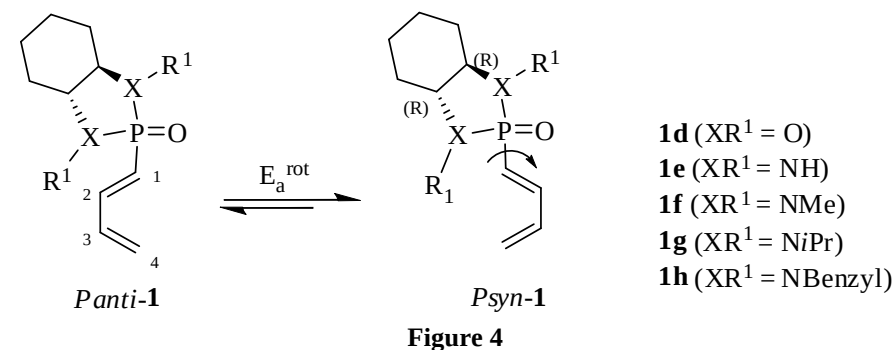
Table 4 gathers the energetic discrimination (ΔE_{conf} =the energy difference between the *Psyn* and the *Panti* conformers) and the rotation activation barrier (E_a^{rot}) for the *Panti* and *Psyn* conformers in the gas phase. The *Psyn* conformer is the most stable in all cases and similar results were obtained in solvents. The nature of XR¹ has a slight incidence on this energetic discrimination. Nevertheless, the diene **1h** shows the highest level of conformational discrimination and rotation activation barrier.

Table 4 gathers the energetic discrimination (ΔE_{conf} =the energy difference between the *Psyn* and the *Panti* conformers) and the rotation activation barrier (E_a^{rot}) for the *Panti* and *Psyn* conformers in the gas phase. The *Psyn* conformer is the most stable in all cases and similar results were obtained in solvents. The nature of XR¹ has a slight incidence on this energetic discrimination. Nevertheless, the diene **1h** shows the highest level of conformational discrimination and rotation activation barrier.

Table 4.

Entry	Diene	E_a^{rot}	ΔE_{conf}
		kcal · mol ⁻¹	
1	1d	2.1	0.8
2	1e	3.8	0.9
3	1f	4.0	0.9
4	1g	4.9	1.4
5	1h	11.7	1.6

nitrosotoluene and dimethylazodicarboxylate (DMAD) (**Figure 4**). For each diene, two reactive *cisoid* conformations have been isolated *in silico*: *Panti* and *Psyn* conformers feature the P=O bond in *anti* and *syn* orientation, respectively, regarding the butadienyl moiety (rotation around the P–C₁ bond). Since the HDA reactions of *Panti* and *Psyn* conformers lead to (*R*)- and (*S*)-cycloadducts, respectively, this conformational equilibrium may be considered as a major factor for stereochemical drifts.⁶⁶



The TSs of the cycloadditions of dienes (**1d–h**) and the selected dienophiles have been computed. The energy difference between the TSs related to the *Panti* (**TSan**) and *Psyn* (**TSsy**) conformers gives information in term of stereoselectivity. There is clearly a synergy effect when increasing the steric hindrance of both the diene and dienophile substituents: the results of **Table 5** show the (**TSan–TSy**) values in kcal·mol⁻¹. The stereoselectivity rises progressively when the size of the XR¹ substituent increases. Diene **1e** is an exception to this general trend with dienophiles since the emergence of a hydrogen bond interaction lowers the selectivity (entry 2). The selectivities obtained for DMAD and dienes **1f–h** are higher than for the nitroso dienophiles. The interaction between the azodicarboxylate dienophile and the chiral auxiliary of the diene guarantees a stereodiscrimination despite the asynchronicity of the cycloaddition. The highest level of selectivity is obtained for diene **1h** and DMAD (entry 5). A detailed picture of the corresponding cycloaddition is given in **Figure 5**. Experimentally, the favoured cycloadducts (S) has been obtained as major or exclusive diastereoisomer, in agreement with the computations.

Table 5.				
Entry	Diene	Dienophiles		
		MeNO	ArNO	DMAD
1	1d	1.7	1.7	0.7
2	1e	1.8	0.9	0.5
3	1f	2.3	1.8	2.6
4	1g	2.9	2.0	3.2
5	1h	3.1	2.8	5.0

The TSs of the cycloadditions of dienes (**1d–h**) and the selected dienophiles have been computed. The energy difference between the TSs related to the *Panti* (**TSan**) and *Psyn* (**TSsy**) conformers gives information in term of stereoselectivity. There is clearly a synergy effect when increasing the steric hindrance of both the diene and dienophile substituents: the results of **Table 5** show the (**TSan–TSy**) values in kcal·mol⁻¹. The stereoselectivity rises progressively when the size of the XR¹ substituent increases. Diene **1e** is an exception to this general trend with dienophiles since the emergence of a hydrogen bond interaction lowers the selectivity (entry 2). The selectivities obtained for DMAD and dienes **1f–h** are higher than for the nitroso dienophiles. The interaction between the azodicarboxylate dienophile and the chiral auxiliary of the diene guarantees a stereodiscrimination despite the asynchronicity of the cycloaddition. The highest level of selectivity is obtained for diene **1h** and DMAD (entry 5). A detailed picture of the corresponding cycloaddition is given in **Figure 5**. Experimentally, the favoured cycloadducts (S) has been obtained as major or exclusive diastereoisomer, in agreement with the computations.

Table 5.

Entry	Diene	Dienophiles		
		MeNO	ArNO	DMAD
1	1d	1.7	1.7	0.7
2	1e	1.8	0.9	0.5
3	1f	2.3	1.8	2.6
4	1g	2.9	2.0	3.2
5	1h	3.1	2.8	5.0

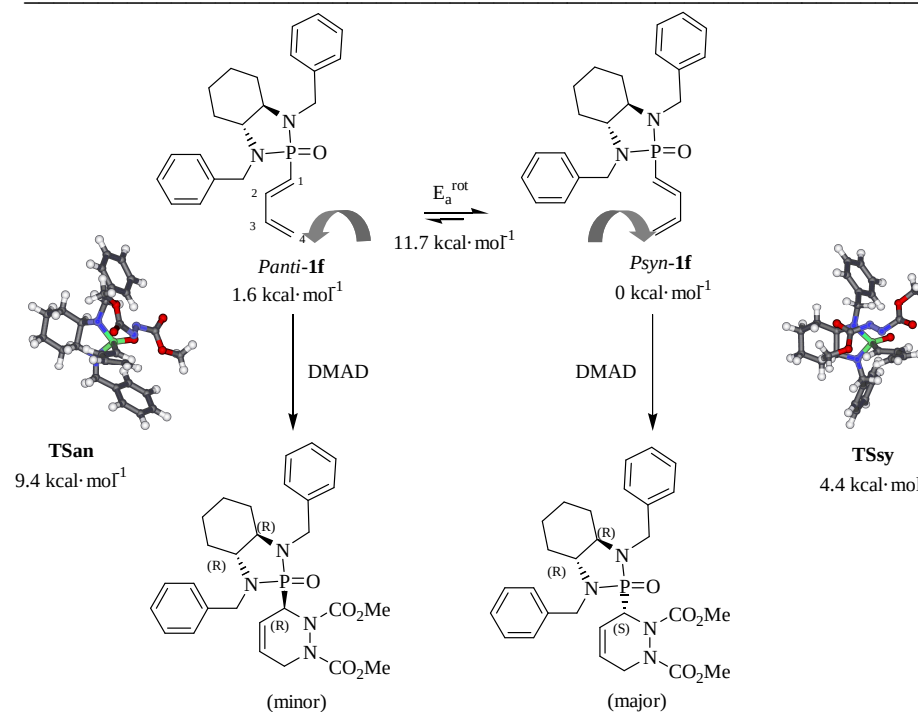


Figure 5

5. Transformations of the pyridazine and oxazine cycloadducts

5.1. Reduction of the C=C double bond

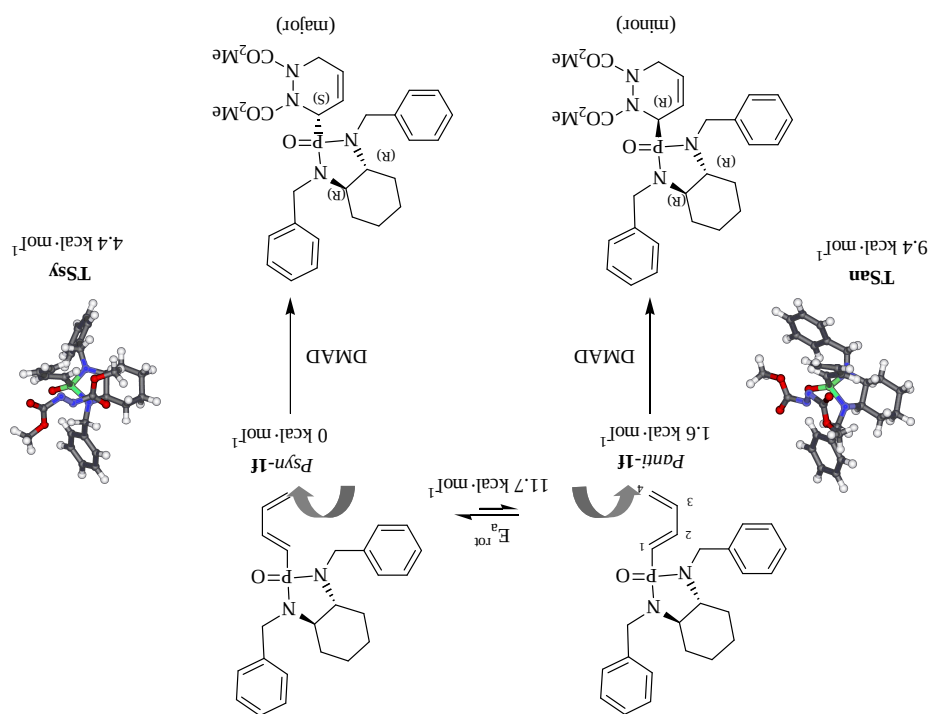
The C=C double bond reduction of the 1,2-tetrahydropyridazine and 1,2-oxazine cycloadducts offers, in principle, an easy solution to overcome the unwanted retro-Diels-Alder reaction (see **Schemes 25** and **31**). Catalytic hydrogenation of the heteropolycyclic frameworks **5a,b** and **8** led to the corresponding saturated compounds **32a,b** and **33** in high yields, without cleavage of the endocyclic N–N bond.⁸⁶ The monocycle **3c** behaved similarly and allowed the almost quantitative recovery of 6-(diethoxyphosphonyl)-hexahydro-1,2-pyridazine (**35**) after Boc deprotection

The C=C double bond reduction of the 1,2-tetrahydropyridazine and 1,2-oxazine cycloadducts offers, in principle, an easy solution to overcome the unwanted retro-Diels-Alder reaction (see **Schemes 25** and **31**). Catalytic hydrogenation of the heteropolycyclic frameworks **5a,b** and **8** led to the corresponding saturated compounds **32a,b** and **33** in high yields, without cleavage of the endocyclic N–N bond.⁸⁶ The monocycle **3c** behaved similarly and allowed the almost quantitative recovery of 6-(diethoxyphosphonyl)-hexahydro-1,2-pyridazine (**35**) after Boc deprotection

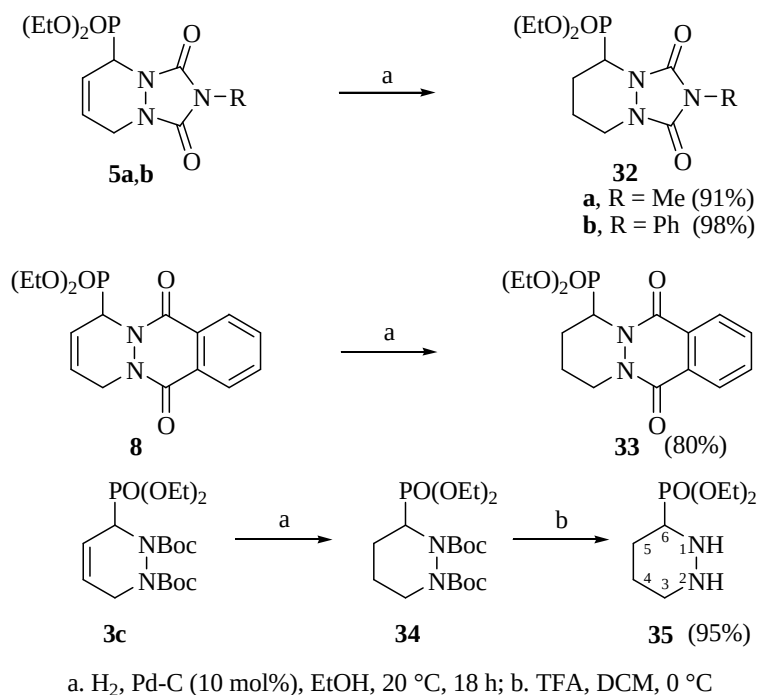
5.1. Reduction of the C=C double bond

5. Transformations of the pyridazine and oxazine cycloadducts

Figure 5



(Scheme 35).¹⁰⁰ The saturated N,N'-unsubstituted framework **35** is thermally stable.

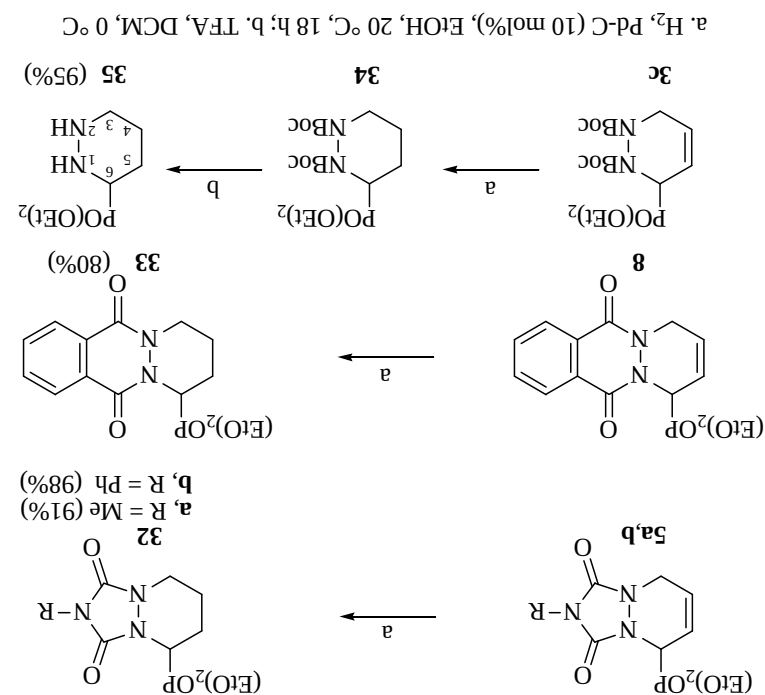


Scheme 35

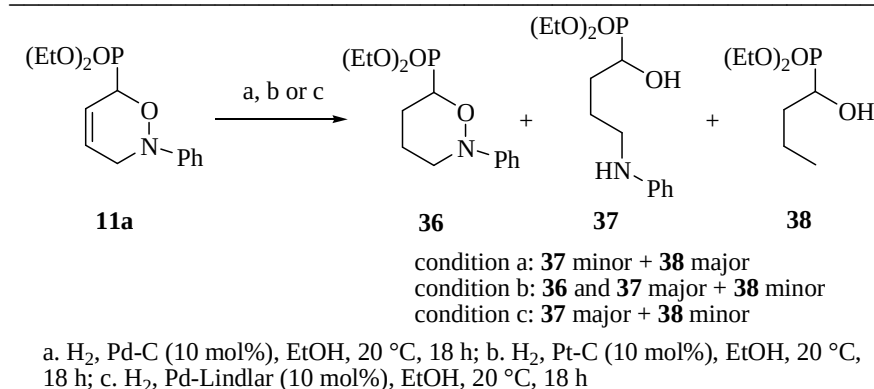
In contrast, for the oxazine series, the selective C=C hydrogenation was not possible because the reductive cleavage of the O–N bond occurs simultaneously and also the loss of the aniline moiety has been observed (Scheme 36).⁸⁶ Treatment of **11a** under different hydrogenation conditions gave mixtures of products (**36**, **37**, **38**) with variable ratios. Using Pt on charcoal, Lindlar-Pd or Pd on charcoal as catalysts, we obtained 6-(diethoxyphosphonyl)-tetrahydro-1,2-oxazine (**36**), 1-(diethoxyphosphonyl)-1'-hydroxy-4-aminophenyl-butane (**37**) or 1-(diethoxyphosphonyl)-1'-hydroxybutane (**38**), respectively, as major products. Unfortunately, pure heterocycle **36** could not be isolated.

In contrast, for the oxazine series, the selective C=C hydrogenation was not possible because the reductive cleavage of the O–N bond occurs simultaneously and also the loss of the aniline moiety has been observed (Scheme 36).⁸⁶ Treatment of **11a** under different hydrogenation conditions gave mixtures of products (**36**, **37**, **38**) with variable ratios. Using Pt on charcoal, Lindlar-Pd or Pd on charcoal as catalysts, we obtained 6-(diethoxyphosphonyl)-tetrahydro-1,2-oxazine (**36**), 1-(diethoxyphosphonyl)-1'-hydroxy-4-aminophenyl-butane (**37**) or 1-(diethoxyphosphonyl)-1'-hydroxybutane (**38**), respectively, as major products. Unfortunately, pure heterocycle **36** could not be isolated.

Scheme 35



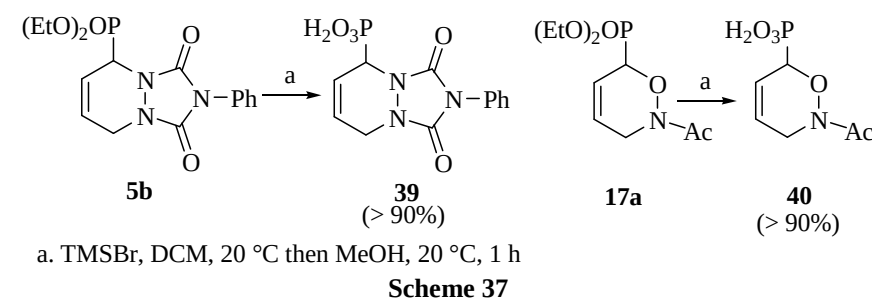
(Scheme 35).¹⁰⁰ The saturated N,N'-unsubstituted framework **35** is thermally stable.



Scheme 36

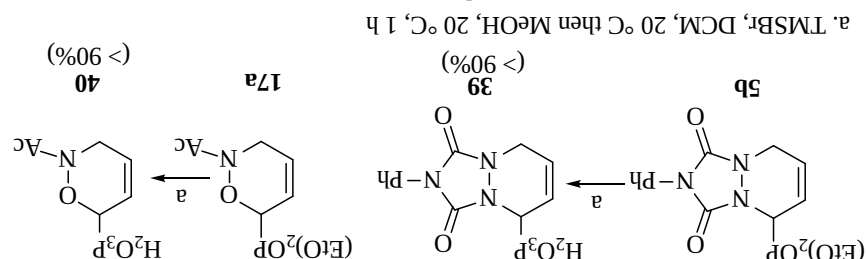
5.2. Phosphonate deprotection

The diethoxyphosphonyl group can be transformed into phosphonic acid upon treatment with hot 6 N HCl or trimethylsilylhalides.¹⁴³ The use of silyl reagents is a method compatible with a large range of structures and functionalities.^{144,145} Hence, we considered the diethylphosphonate deprotection of our cycloadducts with trimethylsilyl bromide, followed by the *in situ* methanolysis of the silyloxyphosphonate intermediate. Two examples of such deprotection are shown in **Scheme 37**.⁸⁶ The dibenzyloxyphosphonyl ester (see **Scheme 32**) can be cleaved by catalytic hydrogenation and the chiral phosphonate group introduced with the diene **28** (see **Schemes 33** and **34**) is removed upon acidic or basic hydrolysis.¹⁴⁶



Scheme 37

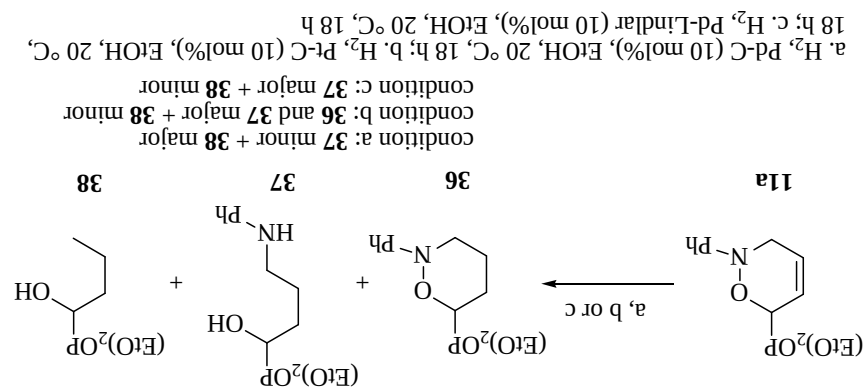
Scheme 37



The diethoxyphosphonyl group can be transformed into phosphonic acid upon treatment with hot 6 N HCl or trimethylsilylhalides.¹⁴³ The use of silyl reagents is a method compatible with a large range of structures and functionalities.^{144,145} Hence, we considered the diethylphosphonate deprotection of our cycloadducts with trimethylsilyl bromide, followed by the *in situ* methanolysis of the silyloxyphosphonate intermediate. Two examples of such deprotection are shown in **Scheme 37**.⁸⁶ The dibenzyloxyphosphonyl ester (see **Scheme 32**) can be cleaved by catalytic hydrogenation and the chiral phosphonate group introduced with the diene **28** (see **Schemes 33** and **34**) is removed upon acidic or basic hydrolysis.¹⁴⁶

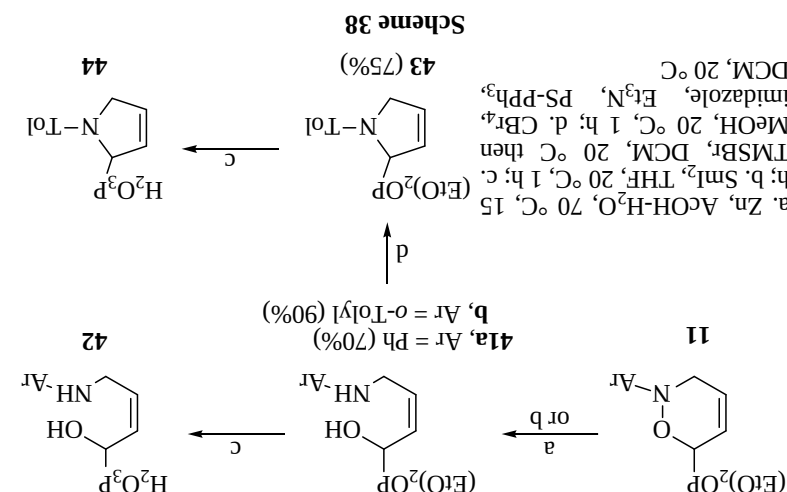
5.2. Phosphonate deprotection

Scheme 36



5.3. Reductive cleavage of the O–N bond

Two reagents allowed the selective reduction of the O–N bond *versus* the C=C bond of the oxazines cycloadducts: namely zinc dust in acetic acid and samarium iodide in tetrahydrofuran (Scheme 38).⁸⁶ As exemplified with the precursors **11a,b** the O–N cleavage yields the (Z)-alkenes **41a,b**; the subsequent TMSBr deprotection of the phosphonate group affords the corresponding phosphonic acid **42** (Scheme 38).¹¹⁴



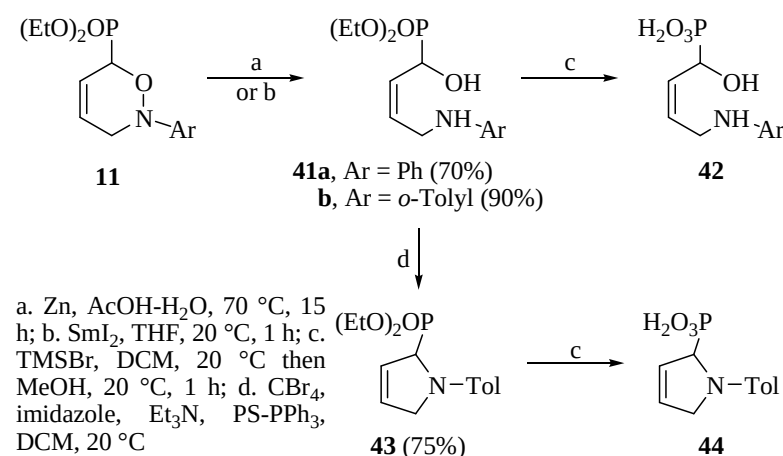
Taking advantage of the *cis*-stereochemistry of the amino-alcohol **41**, we synthesized, in a one-pot reaction, the pyrrolidine derivative **43** by activation of the hydroxyl function (with tetrabromomethane and polymer supported triphenylphosphine) and intramolecular nucleophilic substitution by the aniline moiety in the presence of imidazole (Scheme 38).⁹⁹ Deprotection of the phosphonate ester, giving **44**, is then performed as usual.

5.4. *Syn*-dihydroxylation of the C=C double bond

Treatment of the 1,2-pyridazine and 1,2-oxazine cycloadducts with the couple osmium dioxide/ *N*-methyl morpholine oxide (NMO)¹⁴⁷ effected readily the *cis*-dihydroxylation of the C=C double bond, with a complete stereocontrol induced by the bulky phosphonate group. As shown in Scheme

5.3. Reductive cleavage of the O–N bond

Two reagents allowed the selective reduction of the O–N bond *versus* the C=C bond of the oxazines cycloadducts: namely zinc dust in acetic acid and samarium iodide in tetrahydrofuran (Scheme 38).⁸⁶ As exemplified with the precursors **11a,b** the O–N cleavage yields the (Z)-alkenes **41a,b**; the subsequent TMSBr deprotection of the phosphonate group affords the corresponding phosphonic acid **42** (Scheme 38).¹¹⁴

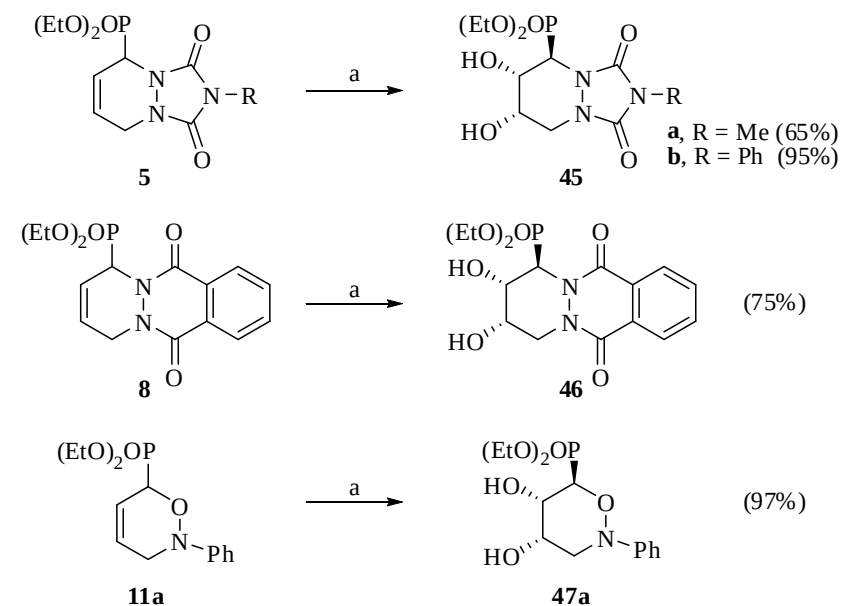


Taking advantage of the *cis*-stereochemistry of the amino-alcohol **41**, we synthesized, in a one-pot reaction, the pyrrolidine derivative **43** by activation of the hydroxyl function (with tetrabromomethane and polymer supported triphenylphosphine) and intramolecular nucleophilic substitution by the aniline moiety in the presence of imidazole (Scheme 38).⁹⁹ Deprotection of the phosphonate ester, giving **44**, is then performed as usual.

5.4. *Syn*-dihydroxylation of the C=C double bond

Treatment of the 1,2-pyridazine and 1,2-oxazine cycloadducts with the couple osmium dioxide/ *N*-methyl morpholine oxide (NMO)¹⁴⁷ effected readily the *cis*-dihydroxylation of the C=C double bond, with a complete stereocontrol induced by the bulky phosphonate group. As shown in Scheme

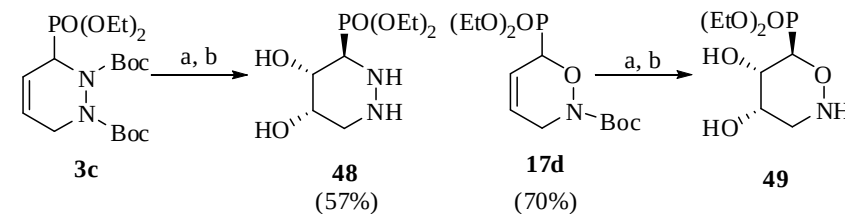
39,⁸⁶ the dihydroxyl derivatives **45–47** feature the phosphonate substituent in *anti* relationship regarding the *syn* OH groups. This relative stereochemistry has been unambiguously established by NMR and X-ray data.¹¹⁴



a. K₂OsO₄·2H₂O cat., NMO, H₂O-acetone, 20 °C, 24 h

Scheme 39

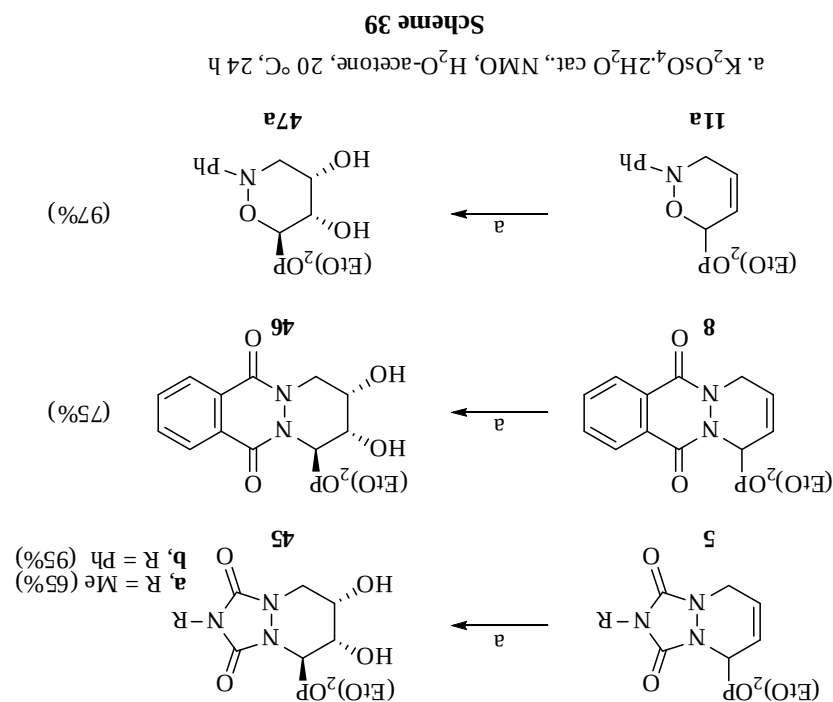
Interestingly, the saturated heterocycles could be *N*-deprotected to afford stable 4,5-(dihydroxy)-hexahydro-1,2-pyridazine (**48**)¹⁰⁰ and 4,5-(dihydroxy)-1,2-morpholine (**49**)¹¹⁴ (**Scheme 40**): obviously, the retro-Diels-Alder degradation is no longer possible.



a. K₂OsO₄·2H₂O cat., NMO, H₂O-acetone, 20 °C, 17 h; b. TFA, DCM, 0 °C

Scheme 40

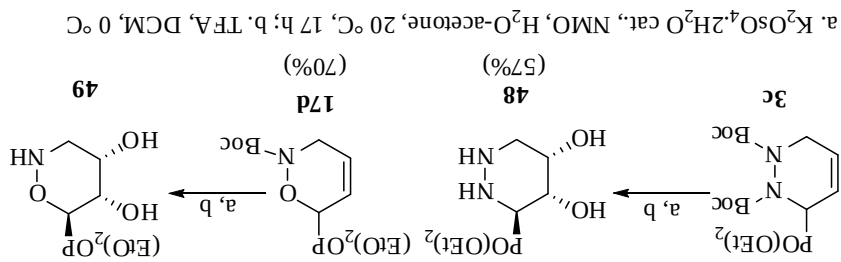
39,⁸⁶ the dihydroxyl derivatives **45–47** feature the phosphonate substituent in *anti* relationship regarding the *syn* OH groups. This relative stereochemistry has been unambiguously established by NMR and X-ray data.¹¹⁴



a. K₂OsO₄·2H₂O cat., NMO, H₂O-acetone, 20 °C, 24 h

Scheme 39

Interestingly, the saturated heterocycles could be *N*-deprotected to afford stable 4,5-(dihydroxy)-hexahydro-1,2-pyridazine (**48**)¹⁰⁰ and 4,5-(dihydroxy)-1,2-morpholine (**49**)¹¹⁴ (**Scheme 40**): obviously, the retro-Diels-Alder degradation is no longer possible.



a. K₂OsO₄·2H₂O cat., NMO, H₂O-acetone, 20 °C, 17 h; b. TFA, DCM, 0 °C

Scheme 40

In a second example, the phosphorylated oxirane **51** (Scheme 42)¹¹⁴ has been prepared as an analog of Fosfomycin, an antibiotic which has already stimulated many synthetic efforts.^{150,151} Dihydroxylation of the cycloadduct **11b** (see Scheme 27) afforded the syn diol **47b** in almost quantitative yield.⁹⁹ Treatment with *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS) chloride and imidazole led to the protection of the C₄ alcohol with a total chemoselectivity due to the steric effect of the phosphonate group. Then, reaction with mesyl chloride and pyridine, under DMAP catalysis, allowed the activation of the C₅ alcohol. The intermediate **48** was isolated in 87% yield after chromatography; its structural and stereochemical assignment is unambiguous thanks to X-ray diffraction analysis of a monocrystal.¹¹⁴ The γ -amino-phosphonate derivative **49** was readily obtained by reductive cleavage of the oxazine ring under catalytic hydrogenation conditions. This intermediate cyclized intramolecularly (SN₂i reaction), upon treatment with potassium carbonate in refluxing dichloromethane, to yield the epoxide **50**. Selective deprotection of the silyl ether could be performed with



Chapitre IV – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents hétérodiénophiles et fonctionnalisations des cycloadduits obtenus

By combining the previous steps (*i.e.* oxidation reduction) with functional group interconversions (FGI=deprotection, protection, activation), we have illustrated the potential of our HDA strategy for the stereocontrolled synthesis of highly functionalized δ -aminophosphonic derivatives.¹¹⁴ For instance, dihydroxylation of the cycloadduct **21** followed by hydrogenation (for simultaneous O–N cleavage and benzyloxy group deprotection) gave 1-(dihydroxyphosphonyl)-1,2,3-trihydroxy-4-tolylamino-butane (**50**) in good yield (**Scheme 41**). This triol is structurally related to xylose¹⁴⁸ and monomers for modified nylons.¹⁴⁹

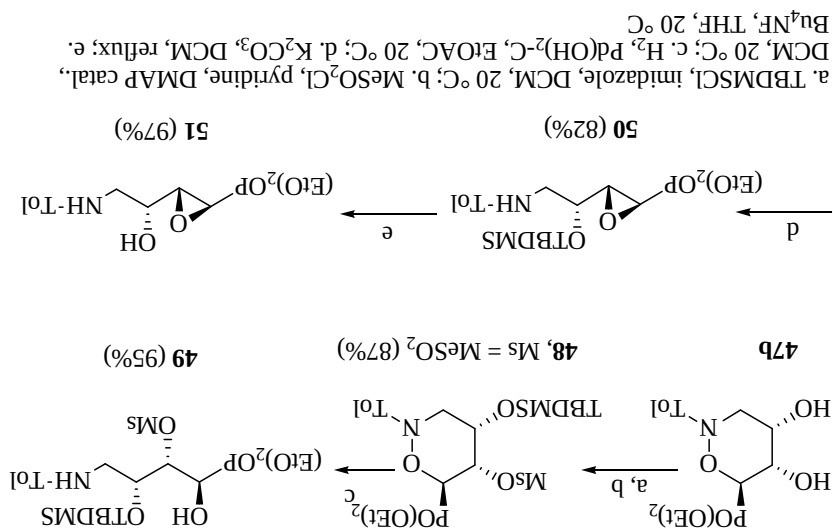


In a second example, the phosphonylated oxirane **51** (**Scheme 42**)¹¹⁴ has been prepared as an analog of Fosfomycin, an antibiotic which has already stimulated many synthetic efforts.^{150,151} Dihydroxylation of the cycloadduct **11b** (see **Scheme 27**) afforded the *syn* diol **47b** in almost quantitative yield.⁹⁹ Treatment with *t*-butyldimethylsilyl (TBDMS) chloride and imidazole led to the protection of the C₄ alcohol with a total chemoselectivity due to the steric effect of the phosphonate group. Then, reaction with mesyl chloride and pyridine, under DMAP catalysis, allowed the activation of the C₅ alcohol. The intermediate **48** was isolated in 87% yield after chromatography; its structural and stereochemical assignment is unambiguous thanks to X-ray diffraction analysis of a monocrystal.¹¹⁴ The γ -amino-phosphonate derivative **49** was readily obtained by reductive cleavage of the oxazine ring under catalytic hydrogenation conditions. This intermediate cyclized intramolecularly (SN₂i reaction), upon treatment with potassium carbonate in refluxing dichloromethane, to yield the epoxide **50**. Selective deprotection of the silyl ether could be performed with

The present review highlights the usefulness of phosphono dienes in heterocyclic chemistry. These old reagents have been somewhat neglected by the synthetic organic chemists because of their poor reactivity *versus* carbo-dienophiles and problems linked to their arduous synthesis. Thanks to combined theoretical and experimental approaches, we have successfully revisited the phosphono dienes chemistry and demonstrated their ability to react with azo and nitroso dienophiles, most often under microwave heating. Pyridazine and oxazine heterocycles bearing a phosphonate substituent have now been made readily accessible by [4+2] cycloadditions of 1-phosphono dienes to azo-dicarbonyl partners, aryl- and acyl-nitroso reagents. The feasibility of asymmetric synthesis by using a C₂-symmetry chiral auxiliary on the P-atom, has been established as well.

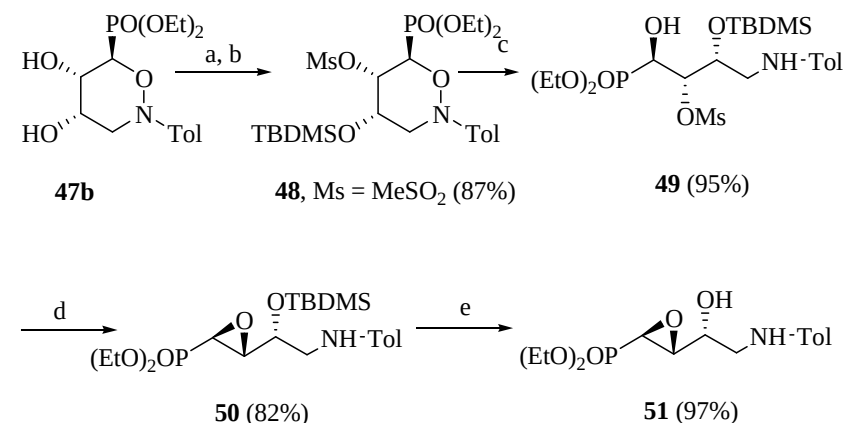
6. Conclusions

Scheme 42



tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (Scheme 42).¹¹⁴ Thus, after a sequence of five steps, the epoxide **51** was recovered in 66% overall yield, as a single stereoisomer (one signal in ³¹P NMR).

tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (Scheme 42).¹¹⁴ Thus, after a sequence of five steps, the epoxide **51** was recovered in 66% overall yield, as a single stereoisomer (one signal in ³¹P NMR).



Scheme 42

6. Conclusions

The present review highlights the usefulness of phosphono dienes in heterocyclic chemistry. These old reagents have been somewhat neglected by the synthetic organic chemists because of their poor reactivity *versus* carbo-dienophiles and problems linked to their arduous synthesis. Thanks to combined theoretical and experimental approaches, we have successfully revisited the phosphono dienes chemistry and demonstrated their ability to react with azo and nitroso dienophiles, most often under microwave heating.

Pyridazine and oxazine heterocycles bearing a phosphonate substituent have now been made readily accessible by [4+2] cycloadditions of 1-phosphono dienes to azo-dicarbonyl partners, aryl- and acyl-nitroso reagents. The feasibility of asymmetric synthesis by using a C₂-symmetry chiral auxiliary on the P-atom, has been established as well.

The computational results are in agreement with the experimental observations (reactivity, regioselectivity, diastereoselectivity) and allow for rationalization: the polarizing nature of the phosphonate function leads to an activation (but quite low) of the butadienyl system that is compensated by the steric hindrance of the bulky P group at the cycloaddition transition state. Both effects ensure the *proximal* regioselectivity of the cycloadditions on O=N dienophiles and the facial discrimination of the asymmetric cycloadditions on N=N dienophiles.

The cycloadducts of pyridazine-type were further transformed into various phosphorylated 1,2-diaza heterocycles (P and N deprotections, C=C *syn* dihydroxylation); the reduction of the C=C double bond never affects the N–N bond. In contrast, the O–N bond of the cycloadducts of oxazine-type is highly prone to reductive cleavage. Thus, depending on the sequences of reactions performed, the cycloadducts could be transformed into phosphorylated 1,2-morpholine derivatives or into γ -aminophosphonate derivatives in the aliphatic series. Several compounds prepared in this work are structurally related to natural products or analogs of potential biological interest in the field of drug discovery: **41** and **42** (Scheme 38) have the same skeleton as Rhizocitin A antibiotic;^{152,153} **43** and **44** (Scheme 38) can be considered as bioisosters of dehydroproline, and after dihydroxylation,¹¹⁴ as bioisosters of dihydroxyproline;¹⁵⁴ **50** (Scheme 41) is related to aminosugars; **51** (Scheme 42) is similar to Fosfomycin antibiotic;³ **35** (Scheme 35) is an analog of nonproteogenic cyclic α -hydrazino acids;¹⁵⁵ **48** (Scheme 40) may be considered as a bioisoster of Azafagomine.¹⁵⁶ Hence our HDA methodology towards aminophosphonates, *via* N–N and O–N six-membered heterocyclic intermediates, contributes to the current search of molecular diversity and offers new opportunities for the discovery of original “hits” in medicinal chemistry.

Acknowledgments

This work was supported by F.R.S.-FNRS (Belgium), F.R.I.A.-FNRS (Belgium), ARC n° 08/13-009 (UCL) and the Walloon Government (Belgium). Sabrina Devouge is acknowledged for her help in preparing the manuscript.

This work was supported by F.R.S.-FNRS (Belgium), F.R.I.A.-FNRS (Belgium), ARC n° 08/13-009 (UCL) and the Walloon Government (Belgium). Sabrina Devouge is acknowledged for her help in preparing the manuscript.

Acknowledgments

The computational results are in agreement with the experimental observations (reactivity, regioselectivity, diastereoselectivity) and allow for rationalization: the polarizing nature of the phosphonate function leads to an activation (but quite low) of the butadienyl system that is compensated by the steric hindrance of the bulky P group at the cycloaddition transition state. Both effects ensure the *proximal* regioselectivity of the cycloadditions on O=N dienophiles and the facial discrimination of the asymmetric cycloadditions on N=N dienophiles.

The cycloadducts of pyridazine-type were further transformed into various phosphorylated 1,2-diaza heterocycles (P and N deprotections, C=C *syn* dihydroxylation); the reduction of the C=C double bond never affects the N–N bond. In contrast, the O–N bond of the cycloadducts of oxazine-type is highly prone to reductive cleavage. Thus, depending on the sequences of reactions performed, the cycloadducts could be transformed into phosphorylated 1,2-morpholine derivatives or into γ -aminophosphonate derivatives in the aliphatic series. Several compounds prepared in this work are structurally related to natural products or analogs of potential biological interest in the field of drug discovery: **41** and **42** (Scheme 38) have the same skeleton as Rhizocitin A antibiotic;^{152,153} **43** and **44** (Scheme 38) can be considered as bioisosters of dehydroproline, and after dihydroxylation,¹¹⁴ as bioisosters of dihydroxyproline;¹⁵⁴ **50** (Scheme 41) is related to aminosugars; **51** (Scheme 42) is similar to Fosfomycin antibiotic;³ **35** (Scheme 35) is an analog of nonproteogenic cyclic α -hydrazino acids;¹⁵⁵ **48** (Scheme 40) may be considered as a bioisoster of Azafagomine.¹⁵⁶ Hence our HDA methodology towards aminophosphonates, *via* N–N and O–N six-membered heterocyclic intermediates, contributes to the current search of molecular diversity and offers new opportunities for the discovery of original “hits” in medicinal chemistry.

References

- [1] Savignac, P.; Iorga, B. *Modern Phosphonate Chemistry*; CRC Press, LLC: Boca Raton, 2003, p. 552.
- [2] Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphonic acids: Chemistry and Biological Activity*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2000.
- [3] Hendlin, D.; Stapley, E.; Jackson, M.; Wallik, H.; Miller, A. *et al. Science* **1969**, 166, 122.
- [4] Simoni, D.; Gebbia, N.; Invidiata, F. P.; Eleopra, M.; Marchetti, P. *et al. J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6800, and references cited therein.
- [5] Laber, B.; Gerbling, K.; Harde, C.; Neff, K.; Nordhoff, E.; Pohlenz, H. *Biochemistry* **1994**, 33, 3413.
- [6] Wermuth, C. *The Practice of Medicinal Chemistry*; Elsevier, Academic Press, 2006.
- [7] Miceli, M. V.; Henderson, T. O.; Myers, T. C. *Science* **1980**, 209, 1245.
- [8] Baird, D.; Upchurch, R.; Homesley, W.; Franz, J. *Proceedings-North Central Weed Control Conference* **1971**, 26, 64.
- [9] Hashimoto, M.; Hemmi, K.; Takeno, H.; Kamiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 99.
- [10] Russel, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, 146, 793.
- [11] Villar, H. O.; Hansen, M. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, 7, 1509.
- [12] Hecker, S. J.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2328.
- [13] Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3868.
- [14] Deadman, J. J.; Elgendy, S.; Goodwin, C. A.; Green, D.; Baban, J. A. *et al. J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1511.
- [15] Aschi, M.; Besker, N.; Re, N.; Pochetti, G.; Coletti, C. *et al. J. Med. Chem.* **2007**, 50, 211.
- [16] Han, L.; Hiratake, J.; Kamiyama, A.; Sakata, K. *Biochemistry* **2007**, 46, 1432.
- [17] Cruz-Gregorio, S.; Rodriguez-Palacios, V.; Höpfl, H.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 197.
- [18] Karppinen, J.; Yli-Pentti, A. *Separation Sci. & Technol.* **2000**, 35, 1619.

References

- [1] Savignac, P.; Iorga, B. *Modern Phosphonate Chemistry*; CRC Press, LLC: Boca Raton, 2003, p. 552.
- [2] Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and Aminophosphonic acids: Chemistry and Biological Activity*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2000.
- [3] Hendlin, D.; Stapley, E.; Jackson, M.; Wallik, H.; Miller, A. *et al. Science* **1969**, 166, 122.
- [4] Simoni, D.; Gebbia, N.; Invidiata, F. P.; Eleopra, M.; Marchetti, P. *et al. J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6800, and references cited therein.
- [5] Laber, B.; Gerbling, K.; Harde, C.; Neff, K.; Nordhoff, E.; Pohlenz, H. *Biochemistry* **1994**, 33, 3413.
- [6] Wermuth, C. *The Practice of Medicinal Chemistry*; Elsevier, Academic Press, 2006.
- [7] Miceli, M. V.; Henderson, T. O.; Myers, T. C. *Science* **1980**, 209, 1245.
- [8] Baird, D.; Upchurch, R.; Homesley, W.; Franz, J. *Proceedings-North Central Weed Control Conference* **1971**, 26, 64.
- [9] Hashimoto, M.; Hemmi, K.; Takeno, H.; Kamiya, T. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 99.
- [10] Russel, R. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, 146, 793.
- [11] Villar, H. O.; Hansen, M. R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2007**, 7, 1509.
- [12] Hecker, S. J.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 2328.
- [13] Romanenko, V. D.; Kukhar, V. P. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3868.
- [14] Deadman, J. J.; Elgendy, S.; Goodwin, C. A.; Green, D.; Baban, J. A. *et al. J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1511.
- [15] Aschi, M.; Besker, N.; Re, N.; Pochetti, G.; Coletti, C. *et al. J. Med. Chem.* **2007**, 50, 211.
- [16] Han, L.; Hiratake, J.; Kamiyama, A.; Sakata, K. *Biochemistry* **2007**, 46, 1432.
- [17] Cruz-Gregorio, S.; Rodriguez-Palacios, V.; Höpfl, H.; Quintero, L.; Sartillo-Piscil, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 197.
- [18] Karppinen, J.; Yli-Pentti, A. *Separation Sci. & Technol.* **2000**, 35, 1619.

[19] Outala, P.; Leinonen, H.; Ridell, M.; Lehto, J. *Solvent Extraction & Ion Exchange* **2001**, 19, 743.

[20] Bruyneel, F.; D'Auria, L.; Payen, O.; Courtoy, P. J.; Marchand-Brynaert, J. *ChemBioChem* **2010**, 11, 1451.

[21] Bruyneel, F.; Payen, O.; Rescigno, A.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 8283.

[22] Yu, X.; Ding, Q.; Chen, Z.; Wu, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4279.

[23] Moonen, K.; Van Meenen, E.; Verwee, A.; Stevens, C. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7407.

[24] Lewkowi, J. *Focus on Organometallic Chemistry Research*; Nova Science Publishers, Inc., 2005.

[25] Ordonez, M.; Rojas-Cabrera, H.; Cativiela, C. *Tetrahedron* (Report 856) **2009**, 65, 17.

[26] Bhadury, P. S.; Song, B.-A.; Yang, S.; Zhang, Y.; Zhang, S. *Curr. Org. Synth.* **2008**, 5, 134.

[27] Hosseini-Sarvari, M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 5459.

[28] Amedjkouh, M.; Westerlund, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5175.

[29] Lecercle, D.; Gabillet, S.; Goinis, J.-M.; Taran, F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2083.

[30] Baraldi, P. G.; Gaurneri, M.; Moroder, F.; Pollini, G. P. *Synthesis* **2008**, 49, 2083.

[31] Hanessian, S.; Guesne, S.; Riber, L.; Marin, J.; Benoist, A.; Menecier, P.; Rupin, A.; Verbeuren, J. J.; De Nanteuil, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 1058.

[32] Ryglowski, A.; Kafarski, P. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10685.

[33] Kassae, M. Z.; Movahedi, F.; Masrouri, H. *Synlett* **2009**, 1326.

[34] Beck, J.; Gharbi, S.; Herteg-Ferne, A.; Vercheval, L.; Bebrone, C.; Lassaux, P.; Zervosen, A.; Marchand-Brynaert, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 85.

[35] Baslé, O.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2009**, 4124.

[36] Palacios, F.; Alonso, C.; de los Santos, J. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 899.

[37] Juaristi, A.; Soloshonok, V. *Enantioselective Synthesis of Beta-Aminoacids*; John Wiley & Sons, Ltd, 2005.

[38] Janacki, T.; Kedzia, J.; Wasek, T. *Synthesis* **2009**, 1227.

- [39] Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 29.
- [40] Stevens, C. V.; Gallant, M.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3457.
- [41] Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V. *Synthesis* **2004**, 722.
- [42] Headley, A. D.; Ni, B. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 107.
- [43] Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 191.
- [44] Whitesell, M. A.; Kyba, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2119.
- [45] Palacios, F.; Aparicio, D.; Garcia, J.; Rodriguez, R.; Lahoz, F. J.; Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Lahoz, F. J.; Dobrinovitch, I. T.; Oro, L. A. *Dalton Trans.* **2008**, 3328.
- [46] Palacios, F.; Vicario, J.; Maliszewska, A.; Aparicio, D. *J. Org. Chem.* **1998**, 1413.
- [47] Vicario, J.; Aparicio, D.; Palacios, F. D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 452.
- [48] Marchand-Brynaert, J.; Defacqz, N.; Robiette, R. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **2001**, 5, 207.
- [49] Robiette, R.; Defacqz, N.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 175.
- [50] Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction*; John Wiley & Sons, Ltd, 2002.
- [51] Garcia, J.; Mayoral, J.; Salvatella, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 85.
- [52] Bansal, R. K.; Gupta, N.; Kumawat, S. K.; Dixit, G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6395.
- [53] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 10, 1238.
- [54] Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Lahoz, F. J.; Dobrinovitch, I. T.; Oro, L. A. *Dalton Trans.* **2008**, 3328.
- [55] Akalay, D.; Duerner, G.; Goebel, M. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2365.
- [56] Gouverneur, V.; Reiter, M. *Chem.-Eur. J.* **2005**, 11, 5806.
- [57] Headley, A. D.; Ni, B. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 107.
- [58] Dembitsky, V. M.; Al Quntar, A. A.; Haj-Yehia, A.; Srebnik, M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 91.
- [59] Daniewski, W.; Griffin, C. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3236.
- [60] Defacqz, N.; Touillaux, R.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1965.

- [39] Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 29.
- [40] Stevens, C. V.; Gallant, M.; De Kimpe, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3457.
- [41] Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V. *Synthesis* **2004**, 722.
- [42] Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 191.
- [43] Vanderhoydonck, B.; Stevens, C. V. *Tetrahedron* **2007**, 63, 7679.
- [44] Whitesell, M. A.; Kyba, E. P. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2119.
- [45] Palacios, F.; Aparicio, D.; Garcia, J.; Rodriguez, E. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1413.
- [46] Palacios, F.; Vicario, J.; Maliszewska, A.; Aparicio, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2682.
- [47] Vicario, J.; Aparicio, D.; Palacios, F. D. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 452.
- [48] Marchand-Brynaert, J.; Defacqz, N.; Robiette, R. *Recent Res. Devel. Org. Chem.* **2001**, 5, 207.
- [49] Robiette, R.; Defacqz, N.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 175.
- [50] Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction*; John Wiley & Sons, Ltd, 2002.
- [51] Garcia, J.; Mayoral, J.; Salvatella, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 85.
- [52] Bansal, R. K.; Gupta, N.; Kumawat, S. K.; Dixit, G. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6395.
- [53] Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 10, 1238.
- [54] Carmona, D.; Lamata, M. P.; Viguri, F.; Rodriguez, R.; Lahoz, F. J.; Dobrinovitch, I. T.; Oro, L. A. *Dalton Trans.* **2008**, 3328.
- [55] Akalay, D.; Duerner, G.; Goebel, M. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2365.
- [56] Gouverneur, V.; Reiter, M. *Chem.-Eur. J.* **2005**, 11, 5806.
- [57] Headley, A. D.; Ni, B. *Aldrichimica Acta* **2007**, 40, 107.
- [58] Dembitsky, V. M.; Al Quntar, A. A.; Haj-Yehia, A.; Srebnik, M. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 91.
- [59] Daniewski, W.; Griffin, C. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 3236.
- [60] Defacqz, N.; Touillaux, R.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 1965.

- [61] Defacqz, N.; Touillaux, R.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Res.* **1998**, 512.
- [62] Defacqz, N.; Cordi, A.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2632.
- [63] Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 2155.
- [64] Robiette, R.; Defacqz, N.; Stofferis, J.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4167.
- [65] Robiette, R.; Cheboub-Benchaba, K.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9809.
- [66] Monbaliu, J.-C.; Robiette, R.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1314.
- [67] Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *J. Mol. Structure* **2008**, 879, 113.
- [68] Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *Heterocycles* **2008**, 75, 2459.
- [69] Pudovik, N. A.; Konovalova, I. V.; Ishmaeva, E. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1963**, 33, 2446.
- [70] Griffin, C. E.; Daniewski, W. M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691.
- [71] Darling, S. D.; Subramanian, N. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2851.
- [72] Yamana, K.; Nakano, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5963.
- [73] Yamana, K.; Ibatan, T.; Nakano, H. *Synthesis* **2006**, 4124.
- [74] Cooper, D.; Trippett, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2127.
- [75] Heydt, H.; BergShässer, V.; Fässler, R.; Fuchs, E.; Kamel, N.; Machewitz, T.; Michels, G.; Rösch, W.; Regitz, M.; Mazerolles, P.; Laurent, C.; Farcher, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 652.
- [76] Wyatt, P.; Villalonga-Barber, C.; Motevalli, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 149.
- [77] Zgani, I.; Menut, C.; Sema, M.; Gallois, V.; Laffont, V.; Liartard, J.; Liartard, J.-P.; Criton, M.; Montero, J.-L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4600.
- [78] Ruiz, M.; Ojea, V.; Conde, S.; Quintela, J.-M. *Synlett* **2003**, 5, 689.
- [79] Darling, S. D.; Muralidharan, F. N.; Muralidharan, V. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 30, 2757.
- [80] Kosolapoff, G. M. *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R.* **1956**, 923.

- [61] Defacqz, N.; Touillaux, R.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Res.* **1998**, 512.
- [62] Defacqz, N.; Cordi, A.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2632.
- [63] Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2001**, 2155.
- [64] Robiette, R.; Defacqz, N.; Stofferis, J.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4167.
- [65] Robiette, R.; Cheboub-Benchaba, K.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9809.
- [66] Monbaliu, J.-C.; Robiette, R.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1314.
- [67] Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *J. Mol. Structure* **2008**, 879, 113.
- [68] Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *Heterocycles* **2008**, 75, 2459.
- [69] Pudovik, N. A.; Konovalova, I. V.; Ishmaeva, E. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1963**, 33, 2446.
- [70] Griffin, C. E.; Daniewski, W. M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691.
- [71] Darling, S. D.; Subramanian, N. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2851.
- [72] Yamana, K.; Nakano, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5963.
- [73] Yamana, K.; Ibatan, T.; Nakano, H. *Synthesis* **2006**, 4124.
- [74] Cooper, D.; Trippett, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1981**, 2127.
- [75] Heydt, H.; BergShässer, V.; Fässler, R.; Fuchs, E.; Kamel, N.; Machewitz, T.; Michels, G.; Rösch, W.; Regitz, M.; Mazerolles, P.; Laurent, C.; Farcher, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1995**, 132, 652.
- [76] Wyatt, P.; Villalonga-Barber, C.; Motevalli, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 149.
- [77] Zgani, I.; Menut, C.; Sema, M.; Gallois, V.; Laffont, V.; Liartard, J.; Liartard, J.-P.; Criton, M.; Montero, J.-L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4600.
- [78] Ruiz, M.; Ojea, V.; Conde, S.; Quintela, J.-M. *Synlett* **2003**, 5, 689.
- [79] Darling, S. D.; Muralidharan, F. N.; Muralidharan, V. B. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 30, 2757.
- [80] Kosolapoff, G. M. *Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R.* **1956**, 923.

- [81] Pudovik, A. N.; Ishmaeva, E. A. *Zh. Org. Khim.* **1968**, 38, 197.
- [82] Lavielle, G.; Strutz, G.; Normant, H. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1976**, 1369.
- [83] Gurevich, I. E.; Tebby, J.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 10, 1259.
- [84] Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Zh. Org. Khim.* **1993**, 63, 311, and previous papers.
- [85] (a) Christov, V. C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 32, 73. (b) Christov, V. C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 32, 79.
- [86] Villemin, E.; Herent, M.-F.; Habib Jiwan, J.-L.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.*, submitted manuscript.
- [87] Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **1991**, 61, 1967.
- [88] Al Badri, H.; About-Joudet, E.; Collignon, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2951.
- [89] Okauchi, T.; Yano, T.; Furkamachi, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 40, 5337.
- [90] Al Quntar, A. A.; Srebnik, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1379.
- [91] Timmer, M. S. M.; Ovaa, H.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8231.
- [92] Al-Badri, H.; About-Joudé, E.; Collignon, N. *Synthesis* **1994**, 1072.
- [93] Han, L.-B.; Ono, Y.; Yazawa, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2909.
- [94] Kobayashi, Y.; William, A. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4241.
- [95] Pudovick, A. N.; Aladzheva, I. M. *Zh. Org. Khim.* **1963**, 33, 708.
- [96] Brel', V. K.; Komarov, V. Y.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Zh. Org. Khim.* **1989**, 59, 2843.
- [97] Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, 31, 1580.
- [98] Kosolapoff, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1974.
- [99] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1839.
- [100] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 1876.
- [101] Villemin, E.; Herent, M.-F.; Habib Jiwan, J.-L.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.*, submitted manuscript.
- [102] Clement, R. A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1115.

- [81] Pudovik, A. N.; Ishmaeva, E. A. *Zh. Org. Khim.* **1968**, 38, 197.
- [82] Lavielle, G.; Strutz, G.; Normant, H. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1976**, 1369.
- [83] Gurevich, I. E.; Tebby, J.-C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 10, 1259.
- [84] Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Zh. Org. Khim.* **1993**, 63, 311, and previous papers.
- [85] (a) Christov, V. C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 32, 73. (b) Christov, V. C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, 32, 79.
- [86] Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. unpublished results.
- [87] Gurevich, I. E.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Russ. J. Gen. Chem.* **1991**, 61, 1967.
- [88] Al Badri, H.; About-Joudet, E.; Collignon, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2951.
- [89] Okauchi, T.; Yano, T.; Furkamachi, T.; Ichikawa, J.; Minami, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 40, 5337.
- [90] Al Quntar, A. A.; Srebnik, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1379.
- [91] Timmer, M. S. M.; Ovaa, H.; Filippov, D. V.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8231.
- [92] Al-Badri, H.; About-Joudé, E.; Collignon, N. *Synthesis* **1994**, 1072.
- [93] Han, L.-B.; Ono, Y.; Yazawa, H. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2909.
- [94] Kobayashi, Y.; William, A. D. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4241.
- [95] Pudovick, A. N.; Aladzheva, I. M. *Zh. Org. Khim.* **1963**, 33, 708.
- [96] Brel', V. K.; Komarov, V. Y.; Ionin, B. I.; Petrov, A. A. *Zh. Org. Khim.* **1989**, 59, 2843.
- [97] Pudovik, A. N.; Konovalova, I. V. *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, 31, 1580.
- [98] Kosolapoff, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1974.
- [99] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1839.
- [100] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 1876.
- [101] Villemin, E.; Herent, M.-F.; Habib Jiwan, J.-L.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.*, submitted manuscript.
- [102] Clement, R. A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1115.

- [103] Gorenstein, D. G. *Phosphorus-31 NMR, Principles and Applications*; Academic Press Inc., 1984.
- [104] Quin, L.S. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley & Sons Inc., 2000.
- [105] Tinant, B.; Defacqz, N.; Robiette, R.; Touillaux, R.; Marchand-Brynaert, J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 389.
- [106] Tietze, L.; Kettschau, G. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I* **1997**, 189, 1.
- [107] Isawa, S.; Fakhruddin, A.; Nishiyama, H. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 157.
- [108] Lee, J.; Chen, L.; West, A.; Richter-Addo, G. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1019.
- [109] Glaser, R.; Murmann, R.; Barnes, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1047.
- [110] Quadrelli, P.; Mella, M.; Invernizzi, A.; Caramella, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10497.
- [111] Christie, C.; Kirby, G.; McGuigan, H.; Mackinnon, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2469.
- [112] Boger, D.; Patel, M.; Takusagawa, F. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1911.
- [113] Monbaliu, J.-C.; Cukalovic, A.; Marchand-Brynaert, J.; Stevens, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5830.
- [114] Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5478.
- [115] Nitsch, H.; Kresze, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 760.
- [116] Defoin, A.; Joubert, M.; Heuchel, J.; Strehler, C.; Streith, J. *Synthesis* **2000**, 1719.
- [117] Riddell, F.; Labaziewicz, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2926.
- [118] Sha, X.; Isbell, T. S.; Patel, R. P.; Day, C. S.; King, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9687.
- [119] Keck, G.; Webb, R.; Yates, J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 4007.
- [120] Wijnen, J.; Engberts, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2039.
- [121] Mulvihill, M.; Gage, J.; Miller, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3357.
- [122] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2555.
- [123] McClure, C. K.; Grote, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5313.
- [124] Gouverneur, V.; Ghosez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 363.

- [103] Gorenstein, D. G. *Phosphorus-31 NMR, Principles and Applications*; Academic Press Inc., 1984.
- [104] Quin, L.S. *A Guide to Organophosphorus Chemistry*; John Wiley & Sons Inc., 2000.
- [105] Tinant, B.; Defacqz, N.; Robiette, R.; Touillaux, R.; Marchand-Brynaert, J. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 389.
- [106] Tietze, L.; Kettschau, G. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis I* **1997**, 189, 1.
- [107] Isawa, S.; Fakhruddin, A.; Nishiyama, H. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 157.
- [108] Lee, J.; Chen, L.; West, A.; Richter-Addo, G. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1019.
- [109] Glaser, R.; Murmann, R.; Barnes, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 1047.
- [110] Quadrelli, P.; Mella, M.; Invernizzi, A.; Caramella, P. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10497.
- [111] Christie, C.; Kirby, G.; McGuigan, H.; Mackinnon, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2469.
- [112] Boger, D.; Patel, M.; Takusagawa, F. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1911.
- [113] Monbaliu, J.-C.; Cukalovic, A.; Marchand-Brynaert, J.; Stevens, C. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5830.
- [114] Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5478.
- [115] Nitsch, H.; Kresze, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, 15, 760.
- [116] Defoin, A.; Joubert, M.; Heuchel, J.; Strehler, C.; Streith, J. *Synthesis* **2000**, 1719.
- [117] Riddell, F.; Labaziewicz, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2926.
- [118] Sha, X.; Isbell, T. S.; Patel, R. P.; Day, C. S.; King, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9687.
- [119] Keck, G.; Webb, R.; Yates, J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 4007.
- [120] Wijnen, J.; Engberts, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2039.
- [121] Mulvihill, M.; Gage, J.; Miller, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3357.
- [122] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2555.
- [123] McClure, C. K.; Grote, C. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5313.
- [124] Gouverneur, V.; Ghosez, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 363.

- [125] Yamamoto, H.; Kawasaki, M. *Bull. Soc. Chim. Jpn* **2007**, 80, 595.
- [126] Molt, O.; Schrader, T. *Synthesis* **2002**, 2633.
- [127] Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1052.
- [128] Bennani, Y.; Hannessian, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13837.
- [129] Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165.
- [130] Sainz-Diaz, C. I.; Hernandez-Laguna, A.; Smeyers, N. J.; Smeyers, Y. *G. J. Mol. Struct.* **1995**, 330, 231.
- [131] Janecki, T. In *Target in Heterocyclic Systems*; Attanasi, O. A.; Spinelli, D., Eds.; Società Chimica Italiana: Rome, 2006; Vol. 10, p. 301.
- [132] Leyssens, T.; Peeters, D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2725.
- [133] Leyssens, T.; Peeters, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2095.
- [134] Leyssens, T.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.* **2004**, 673, 79.
- [135] Leyssens, T.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.* **2004**, 686, 71.
- [136] Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.* **2002**, 587, 159.
- [137] Sulzer-Moss, S.; Alexakis, A.; Mareda, J.; Bollot, G.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 3204 .
- [138] Dembitsky, V. M.; Al Quntar, A. A.; Haj-Yehia, A.; Srebnik, M. *Mini Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 91.
- [139] Minami, T.; Motoyoshiya, J. *Synthesis* **1992**, 333.
- [140] Leach, G. L.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5192.
- [141] Monbaliu, J.-C.; Dive, G.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.:* *Theochem* **2010**, in print; doi:10.1016/j.theochem.2010.08.004.
- [142] Domingo, L. R.; Sàez, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3576, and previous publications.
- [143] McKenna, C. E.; Higa, M. T.; Cheung, N. H.; McKenna, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [144] Stephan, E.; Brossat, M.; Lecomte, V.; Bouit, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3052.
- [145] Adams, L.; Charmant, J.; Cox, R.; Walter, M.; Whittingham, W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 542.
- [145] Adams, L.; Charmant, J.; Cox, R.; Walter, M.; Whittingham, W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 542.
- [144] Stephan, E.; Brossat, M.; Lecomte, V.; Bouit, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3052.
- [143] McKenna, C. E.; Higa, M. T.; Cheung, N. H.; McKenna, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [142] Domingo, L. R.; Sàez, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3576, and previous publications.
- [141] Monbaliu, J.-C.; Dive, G.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.:* *Theochem* **2010**, in print; doi:10.1016/j.theochem.2010.08.004.
- [140] Leach, G. L.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5192.
- [139] Minami, T.; Motoyoshiya, J. *Synthesis* **1992**, 333.
- [140] Leach, G. L.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5192.
- [141] Monbaliu, J.-C.; Dive, G.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.:* *Theochem* **2010**, in print; doi:10.1016/j.theochem.2010.08.004.
- [142] Domingo, L. R.; Sàez, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3576, and previous publications.
- [143] McKenna, C. E.; Higa, M. T.; Cheung, N. H.; McKenna, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [144] Stephan, E.; Brossat, M.; Lecomte, V.; Bouit, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3052.
- [145] Adams, L.; Charmant, J.; Cox, R.; Walter, M.; Whittingham, W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 542.

- [125] Yamamoto, H.; Kawasaki, M. *Bull. Soc. Chim. Jpn* **2007**, 80, 595.
- [126] Molt, O.; Schrader, T. *Synthesis* **2002**, 2633.
- [127] Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1052.
- [128] Bennani, Y.; Hannessian, S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 13837.
- [129] Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165.
- [130] Sainz-Diaz, C. I.; Hernandez-Laguna, A.; Smeyers, N. J.; Smeyers, Y. *G. J. Mol. Struct.* **1995**, 330, 231.
- [131] Janecki, T. In *Target in Heterocyclic Systems*; Attanasi, O. A.; Spinelli, D., Eds.; Società Chimica Italiana: Rome, 2006; Vol. 10, p. 301.
- [132] Leyssens, T.; Peeters, D. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2725.
- [133] Leyssens, T.; Peeters, D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2095.
- [134] Leyssens, T.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.* **2004**, 673, 79.
- [135] Leyssens, T.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.* **2004**, 686, 71.
- [136] Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.* **2002**, 587, 159.
- [137] Sulzer-Moss, S.; Alexakis, A.; Mareda, J.; Bollot, G.; Bernardinelli, G.; Filinchuk, Y. *Chem.-Eur. J.* **2009**, 15, 3204 .
- [138] Dembitsky, V. M.; Al Quntar, A. A.; Haj-Yehia, A.; Srebnik, M. *Mini Rev. Org. Chem.* **2005**, 2, 91.
- [139] Minami, T.; Motoyoshiya, J. *Synthesis* **1992**, 333.
- [140] Leach, G. L.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5192.
- [141] Monbaliu, J.-C.; Dive, G.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct.:* *Theochem* **2010**, in print; doi:10.1016/j.theochem.2010.08.004.
- [142] Domingo, L. R.; Sàez, J. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 3576, and previous publications.
- [143] McKenna, C. E.; Higa, M. T.; Cheung, N. H.; McKenna, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [144] Stephan, E.; Brossat, M.; Lecomte, V.; Bouit, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3052.
- [145] Adams, L.; Charmant, J.; Cox, R.; Walter, M.; Whittingham, W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 542.

- [146] Devedjiev, I. T.; Bairyamov, S. G.; Videva, V. S. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 252.
- [147] Tang, M.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7818.
- [148] Wroblewski, A.; Glowacka, I. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11930.
- [149] Falentin, C.; Beaupere, D.; Demailly, G.; Stasik, I. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2807.
- [150] Wroblewski, A. E.; Bak-Sypien, I. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2218.
- [151] Hwang, J.-M.; Jung, K.-Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1841.
- [152] Fredenhagen, A.; Angst, C.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1043.
- [153] Berkowitz, D.; Charette, B.; Karukurichi, K.; McFadden, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 869.
- [154] Rao, H.; Jin, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 3636.
- [155] Ciufolini, M. A.; Xi, N. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 437.
- [156] Sivertsen, A. C.; Gasior, M.; Bjerring, M.; Hansen, S. U.; Lopez, O. L.; Nielsen, N. C.; Bols, M. *Eur. J. Org. Chem.*

- [146] Devedjiev, I. T.; Bairyamov, S. G.; Videva, V. S. *Heteroat. Chem.* **2008**, *19*, 252.
- [147] Tang, M.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7818.
- [148] Wroblewski, A.; Glowacka, I. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11930.
- [149] Falentin, C.; Beaupere, D.; Demailly, G.; Stasik, I. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2807.
- [150] Wroblewski, A. E.; Bak-Sypien, I. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2218.
- [151] Hwang, J.-M.; Jung, K.-Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1841.
- [152] Fredenhagen, A.; Angst, C.; Peter, H. H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1043.
- [153] Berkowitz, D.; Charette, B.; Karukurichi, K.; McFadden, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 869.
- [154] Rao, H.; Jin, Y.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 3636.
- [155] Ciufolini, M. A.; Xi, N. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 437.
- [156] Sivertsen, A. C.; Gasior, M.; Bjerring, M.; Hansen, S. U.; Lopez, O. L.; Nielsen, N. C.; Bols, M. *Eur. J. Org. Chem.*

CHAPITRE V.

REACTIVITE DU 1-PHOSPHONO-1,3-BUTADIENE AVEC DIFFERENTS DIENOPHILES CARBONES ET EN PARTICULIER AVEC DES ALCYNES
ET SEQUENCE {REACTION DE DIELS-ALDER / AROMATISATION / FONCTIONNALLISATION}

CHAPITRE V.

REACTIVITE DU 1-PHOSPHONO-1,3-BUTADIENE AVEC DIFFERENTS DIENOPHILES CARBONES ET EN PARTICULIER AVEC DES ALCYNES
ET SEQUENCE {REACTION DE DIELS-ALDER / AROMATISATION / FONCTIONNALLISATION}

V. 1 Avant Propos

Les limites de réactivité de la réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle (**1**) ont été testées: les diénophiles carbonés se sont révélés moins réactifs que les hétérodiénophiles. Cependant les cycloadduits obtenus à partir de diénophiles carbonés peuvent être fonctionnalisés différemment comparés aux hétérocycloadduits précédemment obtenus. Parmi les diénophiles carbonés, les diénophiles de type alcynes ont tout d'abord été utilisés et se sont montrés peu réactifs avec le diène **1** dans la réaction de Diels-Alder, malgré l'utilisation d'un excès de diénophile sans solvant et un chauffage dans un tube sous pression. Cependant malgré des rendements modérés, les cycloadduits obtenus présentent le motif 1,4-cyclohexadiène et pourraient être des intermédiaires de synthèse vers des aromatiques phosphonés en position 1 et substitués en positions 2 et 3. Dans le chapitre IV, quelques séquences réactionnelles: réaction de Diels-Alder / fonctionnalisation 1 / fonctionnalisation 2, ont été mises au point en respectant la réactivité des différentes fonctions présentes sur les hétérocycloadduits. En utilisant une séquence réactionnelle: réaction de Diels-Alder avec un diénophile de type alcyne / aromatisation (fonctionnalisation 1) / fonctionnalisation 2, de nouvelles molécules aromatiques multifonctionnelles pourraient être préparées (**Scheme 3**, p 140).

V.2 Principaux thèmes abordés dans la publication

Les deux principaux thèmes abordés dans cette publication sont l'utilisation de méthodes d'aromatisation compatibles avec le groupement ester phosphonique ainsi que la déprotection sélective du groupement phosphonate de diéthyle.

V. 1 Avant Propos

Les limites de réactivité de la réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle (**1**) ont été testées: les diénophiles carbonés se sont révélés moins réactifs que les hétérodiénophiles. Cependant les cycloadduits obtenus à partir de diénophiles carbonés peuvent être fonctionnalisés différemment comparés aux hétérocycloadduits précédemment obtenus. Parmi les diénophiles carbonés, les diénophiles de type alcynes ont tout d'abord été utilisés et se sont montrés peu réactifs avec le diène **1** dans la réaction de Diels-Alder, malgré l'utilisation d'un excès de diénophile sans solvant et un chauffage dans un tube sous pression. Cependant malgré des rendements modérés, les cycloadduits obtenus présentent le motif 1,4-cyclohexadiène et pourraient être des intermédiaires de synthèse vers des aromatiques phosphonés en position 1 et substitués en positions 2 et 3. Dans le chapitre IV, quelques séquences réactionnelles: réaction de Diels-Alder / fonctionnalisation 1 / fonctionnalisation 2, ont été mises au point en respectant la réactivité des différentes fonctions présentes sur les hétérocycloadduits. En utilisant une séquence réactionnelle: réaction de Diels-Alder avec un diénophile de type alcyne / aromatisation (fonctionnalisation 1) / fonctionnalisation 2, de nouvelles molécules aromatiques multifonctionnelles pourraient être préparées (**Scheme 3**, p 140).

V.2 Principaux thèmes abordés dans la publication

Les deux principaux thèmes abordés dans cette publication sont l'utilisation de méthodes d'aromatisation compatibles avec le groupement ester phosphonique ainsi que la déprotection sélective du groupement phosphonate de diéthyle.

V.2.1 Méthodes générales d'aromatisation pour les cycles carbonés à 6 chaînons

Toute la difficulté de ce type de séquence réactionnelle réside dans la sélectivité des différentes fonctionnalisations, utilisées sur les cycloadduits, sans risquer de dégrader les groupements sensibles présents tels que par exemple le phosphonate de diéthyle ou le motif imide. C'est pour cette raison que seules quelques méthodologies d'aromatisation ont été sélectionnées et appliquées dans notre cas.

Différentes méthodologies sont utilisées pour déhydrogéner les composés (poly)cycliques hydroaromatiques.^[I] L'aromatisation est facilitée si le cycle contient une ou deux liaisons doubles C=C ou si le cycle est fusionné avec un cycle hétérocyclique. De plus les déhydrogénations de cycles comportant une fonction α,β -insaturée ne seront pas traitées dans cette partie car l'ajout de cette fonction sur le cycle facilite aussi la déhydrogénation, or nos produits à aromatiser ont des structures plus proches de cycles aliphatiques.

La méthode la plus classique consiste en la déhydrogénation catalytique en présence de palladium ou de platine sur charbon.^[III] Ces réactions sont réalisées à très haute températures (250-500°C) avec un mécanisme inverse à celui de l'hydrogénation catalytique. Ces conditions drastiques de températures sont incompatibles avec le groupement phosphonate de diéthyle car à des températures supérieures à environ 150°C, des pertes d'éthylène ont été observées et le groupement phosphonate de diéthyle est donc dégradé. Cependant si une molécule acceptrice de proton, comme le cyclohexène, le benzène ou l'acide maléique, est ajoutée au mélange réactionnel, des conditions plus douces peuvent être utilisées pour la déhydrogénation catalytique.^[III] Dans ce dernier cas, cette méthodologie est applicable à des molécules phosphonées.

Des déhydrogénations à l'aide de soufre ou de sélénium à l'état élémentaire, à partir de S₈ ou Se₈ cyclique, sont aussi souvent utilisées.^[IV] La déhydrogénation se déroule selon un mécanisme radicalaire; des réactions secondaires comme la dimérisation, l'élimination de groupe méthyle ou la

est applicable à des molécules phosphonées. Des déhydrogénations à l'aide de soufre ou de sélénium à l'état élémentaire, à partir de S₈ ou Se₈ cyclique, sont aussi souvent utilisées.^[IV] La déhydrogénation se déroule selon un mécanisme radicalaire; des réactions secondaires comme la dimérisation, l'élimination de groupe méthyle ou la

La méthode la plus classique consiste en la déhydrogénation catalytique en présence de palladium ou de platine sur charbon.^[III] Ces réactions sont réalisées à très haute températures (250-500°C) avec un mécanisme inverse à celui de l'hydrogénation catalytique. Ces conditions drastiques de températures sont incompatibles avec le groupement phosphonate de diéthyle car à des températures supérieures à environ 150°C, des pertes d'éthylène ont été observées et le groupement phosphonate de diéthyle est donc dégradé. Cependant si une molécule acceptrice de proton, comme le cyclohexène, le benzène ou l'acide maléique, est ajoutée au mélange réactionnel, des conditions plus douces peuvent être utilisées pour la déhydrogénation catalytique.^[III] Dans ce dernier cas, cette méthodologie est applicable à des molécules phosphonées.

Différentes méthodologies sont utilisées pour déhydrogéner les composés (poly)cycliques hydroaromatiques.^[I] L'aromatisation est facilitée si le cycle contient une ou deux liaisons doubles C=C ou si le cycle est fusionné avec un cycle hétérocyclique. De plus les déhydrogénations de cycles comportant une fonction α,β -insaturée ne seront pas traitées dans cette partie car l'ajout de cette fonction sur le cycle facilite aussi la déhydrogénation, or nos produits à aromatiser ont des structures plus proches de cycles aliphatiques.

Toute la difficulté de ce type de séquence réactionnelle réside dans la sélectivité des différentes fonctionnalisations, utilisées sur les cycloadduits, sans risquer de dégrader les groupements sensibles présents tels que par exemple le phosphonate de diéthyle ou le motif imide. C'est pour cette raison que seules quelques méthodologies d'aromatisation ont été sélectionnées et appliquées dans notre cas.

V.2.1 Méthodes générales d'aromatisation pour les cycles carbonés à 6 chaînons

condensation de plusieurs intermédiaires peuvent avoir lieu. De même que précédemment, des températures élevées ($T > 250^{\circ}\text{C}$) sont nécessaires pour observer la déhydrogénation de (poly)cycles hydroaromatiques, donc cette méthode n'est pas applicable pour l'aromatisation de produits phosphonés.

L'action de quinones, comme le *p*-chloranil ou le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), nécessite des conditions plus douces que les déhydrogénations réalisées en présence de catalyseurs ou en présence de souffre ou de sélénium élémentaire.^[V] Le mécanisme consiste en un transfert d'hydruure de la molécule hydroaromatique vers le carbonyle de la quinone suivi d'un transfert de proton par l'ion phénolate formé.^[VI] A priori, ce type de réaction ionique peut être appliquée à des molécules comportant un groupement ester phosphonique sans risque de dégradation.

L'espèce alkyllithium pourrait entraîner une dégradation partielle ou totale du groupement phosphonate d'éthyle.^[VIII]

La méthode utilisant une double déprotonation par action du complexe alkyllithium-*N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) puis une étape d'aromatisation réalisée par transfert d'électrons vers un sel métallique n'a pas été envisagée dans notre cas car la forte nucléophile de l'espèce alkyllithium pourrait entraîner une dégradation partielle ou totale du groupement phosphonate d'éthyle.^[VIII]

Les séquences réactionnelles bromation par le *N*-bromosuccinimide (NBS) / débromation par l'action d'une base ne peuvent être non plus envisagées dans notre cas.^[IX] En effet l'action de la base pour éliminer l'acide bromhydrique pourrait dégrader les motifs phosphonate de diéthyle et le cycle possédant le groupement imide.

Des acides de Lewis, tels que le chlorure d'aluminium (III) ou le pentachlorure d'antimoine (V) ou des oxydes métalliques tels que le dioxyde de manganèse ou le dioxyde de sélénium sont parfois utilisés pour des déhydrogénations de (poly)cycles aromatiques.^[X] Pour éviter des déprotections partielles ou totales du phosphonate de diéthyle et ainsi éviter

condensation de plusieurs intermédiaires peuvent avoir lieu. De même que précédemment, des températures élevées ($T > 250^{\circ}\text{C}$) sont nécessaires pour observer la déhydrogénation de (poly)cycles hydroaromatiques, donc cette méthode n'est pas applicable pour l'aromatisation de produits phosphonés.

L'action de quinones, comme le *p*-chloranil ou le 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ), nécessite des conditions plus douces que les déhydrogénations réalisées en présence de catalyseurs ou en présence de souffre ou de sélénium élémentaire.^[V] Le mécanisme consiste en un transfert d'hydruure de la molécule hydroaromatique vers le carbonyle de la quinone suivi d'un transfert de proton par l'ion phénolate formé.^[VI] A priori, ce type de réaction ionique peut être appliquée à des molécules comportant un groupement ester phosphonique sans risque de dégradation.

Le transfert d'hydruures peut aussi être fait à l'aide de sels de trityl, tel que le trityl perchlorate, le tritylfluoroborate ou le trityltrifluoroacétate.^[VII] Le carbocation trityl possède un caractère acide de Lewis et pourrait donc dégrader le phosphonate de diéthyle en le déalkylant: cette méthode semble donc là encore non applicable à notre cas.

La méthode utilisant une double déprotonation par action du complexe alkyllithium-*N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine (TMEDA) puis une étape d'aromatisation réalisée par transfert d'électrons vers un sel métallique n'a pas été envisagée dans notre cas car la forte nucléophile de l'espèce alkyllithium pourrait entraîner une dégradation partielle ou totale du groupement phosphonate d'éthyle.^[VIII]

Les séquences réactionnelles bromation par le *N*-bromosuccinimide (NBS) / débromation par l'action d'une base ne peuvent être non plus envisagées dans notre cas.^[IX] En effet l'action de la base pour éliminer l'acide bromhydrique pourrait dégrader les motifs phosphonate de diéthyle et le cycle possédant le groupement imide.

Des acides de Lewis, tels que le chlorure d'aluminium (III) ou le pentachlorure d'antimoine (V) ou des oxydes métalliques tels que le dioxyde de manganèse ou le dioxyde de sélénium sont parfois utilisés pour des déhydrogénations de (poly)cycles aromatiques.^[X] Pour éviter des déprotections partielles ou totales du phosphonate de diéthyle et ainsi éviter

Les méthodes de déprotection des phosphonates de diéthyle sont inspirées des méthodes utilisées pour l'hydrolyse des esters carboxyliques. Tout comme pour les esters carboxyliques, le groupement phosphonate de diéthyle peut être déprotégé en utilisant une hydrolyse catalysée soit par un acide, soit par une base M-OH .^[XV] Dans ce dernier cas selon les conditions expérimentales le produit monodéprotégé PO(OEt)(O) et / ou le produit

groupe ment acide phosphonique

V.2.3 Déprotection sélective du groupement phosphonate de diéthyle en

Précédemment l'utilisation de permanganate de potassium supporte sur alumine a permis l'aromatisation d'un 1,4-cyclohexadiène possédant comme substituants deux groupements phosphonates de diméthyle. [15, XII]

Des hydrogénations catalytiques en présence de palladium sur charbon ont permis précédemment la réduction de la double liaison C=C d'hétérocycloadduits tout en conservant intact le groupement phosphonate de diéthyle (cf. **chapitre IV**). La déhydrogénation catalytique en présence d'une molécule acceptrice de proton semble être la méthode de choix car des conditions douces peuvent être utilisées et les sous-produits, comme l'aniline, devraient être facilement séparés de l'aromatique phosphoné final. [XIII]

Au vu de la faible réactivité des alcynes dans la réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle, il n'est pas envisageable de réaliser une réaction one-pot réaction Diels-Alder suivie de l'aromatisation dans le nitrobenzène. [XIV]

L'utilisation de quinone telle que le DDQ semble aussi envisageable dans la déhydrogénation de cycles hydroaromatiques phosphonés.

molecules phosphonates

V.2.2 Méthodes d'aromatisation sélectionnées dans le cas de nos

la formation de sous-produits-phosphonés, l'emploi d'acide de Lewis sera prohibé.

Dans de rares cas, le nitrobenzène, en présence de pyridine à reflux, est parfois utilisé dans des réactions de déhydrogénations.^[IX]

Chapitre V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents dienophiles
carbones et séquences { Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionnalisation }

Chapitre V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents diénophiles carbonés et séquences {Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionalisation}

la formation de sous-produits-phosphonés, l'emploi d'acide de Lewis sera
prohibé.

Dans de rares cas, le nitrobenzène, en présence de pyridine à reflux, est parfois utilisé dans des réactions de déhydrogénations. ^[XI]

V.2.2 Méthodes d'aromatisation sélectionnées dans le cas de nos molécules phosphonées

Précédemment l'utilisation de permanganate de potassium supporté sur alumine a permis l'aromatisation d'un 1,4-cyclohexadiène possédant comme substituants deux groupements phosphonates de diméthyle. [15, XII]

Des hydrogénations catalytiques en présence de palladium sur charbon ont permis précédemment la réduction de la double liaison C=C d'hétérocycloadduits tout en conservant intact le groupement phosphonate de diéthyle (*cf.* **chapitre IV**). La déhydrogénation catalytique en présence d'une molécule acceptrice de proton semble être la méthode de choix car des conditions douces peuvent être utilisées et les sous-produits, comme l'aniline, devraient être facilement séparés de l'aromatique phosphoné final.^[XIII] Au vu de la faible réactivité des alcynes dans la réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle, il n'est pas envisageable de réaliser une réaction one-pot réaction Diels-Alder suivie de l'aromatisation dans le nitrobenzène.^[XIV]

L'utilisation de quinone telle que le DDQ semble aussi envisageable dans la déhydrogénation de cycles hydroaromatiques phosphonés.

V.2.3 Déprotection sélective du groupement phosphonate de diéthyle en groupement acide phosphonique

Les méthodes de déprotection des phosphonates de diéthyle sont inspirées des méthodes utilisées pour l'hydrolyse des esters carboxyliques. Tout comme pour les esters carboxyliques, le groupement phosphonate de diéthyle peut être déprotégé en utilisant une hydrolyse catalysée soit par un acide, soit par une base M-OH. ^[XV] Dans ce dernier cas selon les conditions expérimentales le produit monodéprotégé PO(OEt)(O⁻) et / ou le produit

Chapitre V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents diénophiles carbonés et séquences {Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionnalisation}

totalément déprotégé $\text{PO}(\text{O})_2$ peuvent être obtenus. D'autres réactifs comme l'iodure de triméthylsilyle ou le chlorure de triméthylsilyle en présence d'iodure de sodium peuvent être utilisés pour « hydrolyser » un ester carboxylique.^[XVI] La méthodologie usuelle, utilisée pour déprotéger un groupement phosphonate de diéthyle dans des conditions relativement douces, comparée aux hydrolyses catalysées, se déroule en deux étapes, le phosphonate de diéthyle est substitué par le bromure de triméthylsilyle pour donner accès à un intermédiaire avec un groupement phosphonate de triméthylsilyle qui est ensuite méthanolysé en groupement acide phosphonique.^[XVII] La sélectivité des deux méthodes de déprotection du phosphonate de diéthyle face aux esters carboxyliques (hydrolyse acide et méthode usuelle avec TMSBr puis méthanolysé) sera comparée dans l'article suivant (cf. **partie V.3**).

L'accès au groupement acide phosphonique à partir d'autres groupements phosphonates, tel que le phosphonate de dibenzyle, sera plus longuement discuté dans le **chapitre VIII**.

V. 3. Publication

Cet article a été publié dans *Synthesis* **2012**, 44, 1923-1927.

Titre Cycloaddition / Aromatization Sequence for the Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzenephosphonates

Auteurs Elise Villemin et Jacqueline Marchand-Brynaert*

Affiliations Université catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (ICMN), Molecules, Solids and Reactivity (MOST), Bâtiment Lavoisier, Place Louis Pasteur, L4.01.02, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium
*Auteur de correspondance: e-mail: jacqueline.marchand@uclouvain.be, fax: +32(10)474168.

Chapitre V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents diénophiles carbonés et séquences {Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionnalisation}

totalément déprotégé $\text{PO}(\text{O})_2$ peuvent être obtenus. D'autres réactifs comme l'iodure de triméthylsilyle ou le chlorure de triméthylsilyle en présence d'iodure de sodium peuvent être utilisés pour « hydrolyser » un ester carboxylique.^[XVI] La méthodologie usuelle, utilisée pour déprotéger un groupement phosphonate de diéthyle dans des conditions relativement douces, comparée aux hydrolyses catalysées, se déroule en deux étapes, le phosphonate de diéthyle est substitué par le bromure de triméthylsilyle pour donner accès à un intermédiaire avec un groupement phosphonate de triméthylsilyle qui est ensuite méthanolysé en groupement acide phosphonique.^[XVII] La sélectivité des deux méthodes de déprotection du phosphonate de diéthyle face aux esters carboxyliques (hydrolyse acide et méthode usuelle avec TMSBr puis méthanolysé) sera comparée dans l'article suivant (cf. **partie V.3**).

L'accès au groupement acide phosphonique à partir d'autres groupements phosphonates, tel que le phosphonate de dibenzyle, sera plus longuement discuté dans le **chapitre VIII**.

V. 3. Publication

Cet article a été publié dans *Synthesis* **2012**, 44, 1923-1927.

Titre Cycloaddition / Aromatization Sequence for the Synthesis of 2,3-Disubstituted Benzenephosphonates

Auteurs Elise Villemin et Jacqueline Marchand-Brynaert*

Affiliations Université catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (ICMN), Molecules, Solids and Reactivity (MOST), Bâtiment Lavoisier, Place Louis Pasteur, L4.01.02, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

*Auteur de correspondance: e-mail: jacqueline.marchand@uclouvain.be, fax: +32(10)474168.

Abstract

The (4+2) cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene with tetracyanoethylene, (*E*)-1,4-diphenyl-2-butene-1,4-dione, *N*-phenylmaleimide and dialkyl acetylenedicarboxylates is described. For the last two cases, treatment of the cycloadducts with nitrobenzene and a palladium catalyst allows the aromatization. Selective deprotections lead to phthalimide / phthalate derivatives with an *ortho*-phosphonic acid function.

Keywords cycloaddition, Diels-Alder reaction, phosphorus, bicyclic compounds, carboxylic acids, hydrolysis.

Introduction

Arylphosphonates are valuable building blocks in organic synthesis for various applications in the fields of medicinal chemistry¹, polymers² and materials science.³ The usual way to introduce phosphorus on organic skeletons makes use of the Arbuzov-type chemistry well exemplified in the aliphatic series.⁴ However, the poor reactivity of aromatic halides has required the development of palladium-catalyzed substitution reactions with the phosphorus-based nucleophiles.⁵ The reaction of dialkyl phosphites with arenes under oxidative conditions,⁶ and free-radical phosphonation methods⁷ have been also reported, among others. Dedicated methods are applied for the synthesis of *ortho*-substituted arylphosphonates,⁸ such as the *ortho*-directed metallation followed by quenching with chlorophosphates⁹ and the anionic phospho-Fries rearrangement.¹⁰

Beside the above strategies using aromatic compounds as starting materials, the convergent assembly of unsaturated reagents, one of them bearing a phosphonate substituent, may be considered as an alternative approach for the synthesis of arylphosphonates. Moreover, to reach the *ortho* functionalization, the [4+2] cycloaddition of 1-phosphono-1,3-butadienes and activated dienophiles stands as the method of choice for the regioselective construction of six-membered cores.¹¹

Since the pioneering work of Griffin and Daniewski,¹² little attention was turned to the [4+2] cycloaddition of 1-phosphono-1,3-butadienes and C=C dienophiles (i.e. alkenes and alkynes with electron-withdrawing

Arylphosphonates are valuable building blocks in organic synthesis for various applications in the fields of medicinal chemistry¹, polymers² and materials science.³ The usual way to introduce phosphorus on organic skeletons makes use of the Arbuzov-type chemistry well exemplified in the aliphatic series.⁴ However, the poor reactivity of aromatic halides has required the development of palladium-catalyzed substitution reactions with the phosphorus-based nucleophiles.⁵ The reaction of dialkyl phosphites with arenes under oxidative conditions,⁶ and free-radical phosphonation methods⁷ have been also reported, among others. Dedicated methods are applied for the synthesis of *ortho*-substituted arylphosphonates,⁸ such as the *ortho*-directed metallation followed by quenching with chlorophosphates⁹ and the anionic phospho-Fries rearrangement.¹⁰

Beside the above strategies using aromatic compounds as starting materials, the convergent assembly of unsaturated reagents, one of them bearing a phosphonate substituent, may be considered as an alternative approach for the synthesis of arylphosphonates. Moreover, to reach the *ortho* functionalization, the [4+2] cycloaddition of 1-phosphono-1,3-butadienes and activated dienophiles stands as the method of choice for the regioselective construction of six-membered cores.¹¹

Since the pioneering work of Griffin and Daniewski,¹² little attention was turned to the [4+2] cycloaddition of 1-phosphono-1,3-butadienes and C=C dienophiles (i.e. alkenes and alkynes with electron-withdrawing

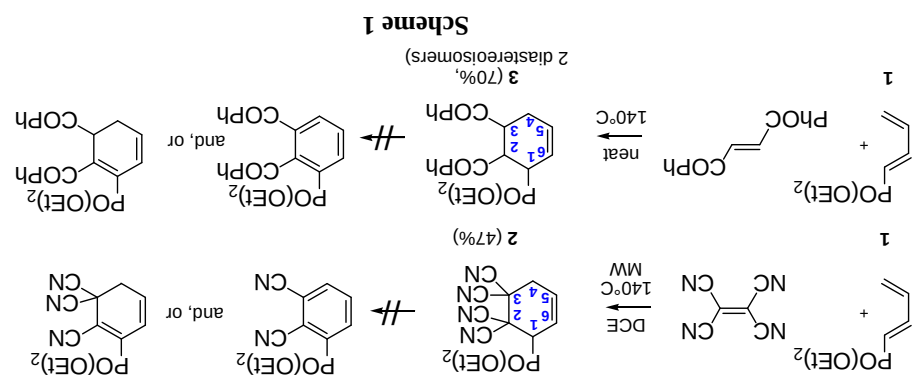
Introduction

Keywords cycloaddition, Diels-Alder reaction, phosphorus, bicyclic compounds, carboxylic acids, hydrolysis.

The (4+2) cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene with tetracyanoethylene, (*E*)-1,4-diphenyl-2-butene-1,4-dione, *N*-phenylmaleimide and dialkyl acetylenedicarboxylates is described. For the last two cases, treatment of the cycloadducts with nitrobenzene and a palladium catalyst allows the aromatization. Selective deprotections lead to phthalimide / phthalate derivatives with an *ortho*-phosphonic acid function.

Abstract

Chapitre V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents diénophiles carbonés et séquences {Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionnalisation}



Results and discussion

Among the traditional non cyclic C=C dienophiles tested (acrylates, fumarates, nitroalkenes, cyanoalkenes ...), tetracyanoethylene and (*E*)-1,4-diphenyl-2-butene-1,4-dione gave acceptable yields of cycloadducts **2** and **3**, respectively (**Scheme 1**). Compound **3** was a 53 : 47 mixture of two diastereoisomers from the ^{31}P NMR analysis (*endo*- and *exo*-relationships between the P- substituent and the *ortho*-benzoyl group; *trans*-relationship between the two benzoyl groups). Thus, in this case, the “*endo* rule” of Diels-Alder (DA) reaction (i.e. [4+2] cycloaddition) is not observed. The ratio of diastereoisomers does not change during the reaction course, nor under prolonged heating of the crude product **3**.

Our interest in phosphonated molecules¹³ led us to revisit the cycloaddition reactions of diethyl 1- phosphono-1,3-butadiene (**1**) with various dienophiles and activation conditions such as micro-wave (MW) heating. Using purposely functionalized alkenes (alkynes) the resulting cyclohexenes (cyclohexadienes) may be precursors of *ortho*-functionalized arylphosphonates by elimination or dehydrogenation reactions. We report the scope and limitation of the cycloaddition / aromatization cascade for the synthesis of 2,3-substituted 1-phenylphosphonates and related phosphonic acids.

Chapter V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents diénophiles carbonés et séquences {Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionnalisation}

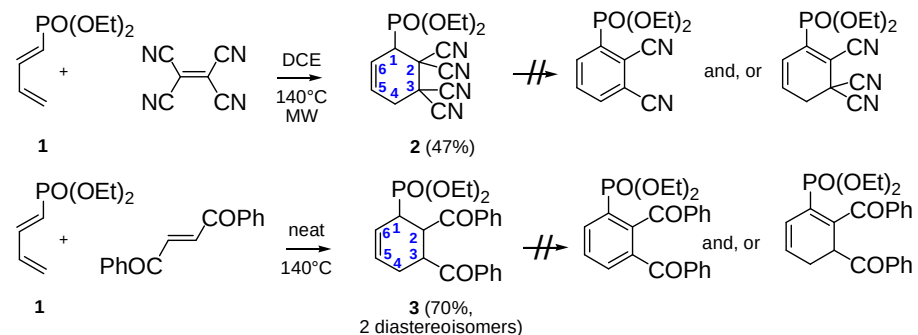
Chapter V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents diénophiles carbonés et séquences {Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionnalisation}

substituents), most probably because the diene dimerization occurs principally.

Our interest in phosphonated molecules¹³ led us to revisit the cycloaddition reactions of diethyl 1- phosphono-1,3-butadiene (**1**) with various dienophiles and activation conditions such as micro-wave (MW) heating. Using purposely functionalized alkenes (alkynes) the resulting cyclohexenes (cyclohexadienes) may be precursors of *ortho*-functionalized arylphosphonates by elimination or dehydrogenation reactions. We report the scope and limitation of the cycloaddition / aromatization cascade for the synthesis of 2,3-substituted 1-phenylphosphonates and related phosphonic acids.

Results and discussion

Among the traditional non cyclic C=C dienophiles tested (acrylates, fumarates, nitroalkenes, cyanoalkenes ...), tetracyanoethylene and (*E*)-1,4-diphenyl-2-butene-1,4-dione gave acceptable yields of cycloadducts **2** and **3**, respectively (**Scheme 1**). Compound **3** was a 53 : 47 mixture of two diastereoisomers from the ^{31}P NMR analysis (*endo*- and *exo*-relationships between the P- substituent and the *ortho*-benzoyl group; *trans*-relationship between the two benzoyl groups). Thus, in this case, the “*endo* rule” of Diels-Alder (DA) reaction (i.e. [4+2] cycloaddition) is not observed. The ratio of diastereoisomers does not change during the reaction course, nor under prolonged heating of the crude product **3**.



Scheme 1

All attempts to eliminate HCN from the cycloadduct **2** failed to furnish the corresponding aromatic compound or partially eliminated compound (treatment with potassium hexamethyldisilazide, or lithium diisobutylamide under various conditions). Intractable mixtures were recovered. The cycloadduct **3** was inert under dehydrogenation conditions using palladium or platinum as catalysts; we hypothesize that the good complexing properties^{11c} of the neighbouring P=O and C=O motifs make the catalyst inactive. For the same reason, the reduction of the C=C double bond of the cycloadducts **2** and **3** by catalytic hydrogenation did not work.

Considering a series of cyclic C=C dienophiles (1,4-benzoquinone, naphthalene-1,4-dione, maleic anhydride, maleimides, ...), we retained *N*-phenyl maleimide as a good partner, yielding the cycloadduct **4** in 75 % yield (**Scheme 2**): a single diastereoisomer is formed, corresponding to the all-*cis* stereochemistry in agreement with the usual rules of DA cycloaddition.^{11c} Under rhodium catalysis, migration of the double bond occurred (several phosphorus signals in ³¹P NMR). The major product **5**, with the double bond forming the cyclic junction, was isolated by column chromatography in modest yield (see **Supporting Information**). The conjugation of C=C double bond to the phosphonate ester by treatment of **4** with Pd(OAc)₂, MnO₂ and benzoquinone (CH₃CN, 65°C)¹⁴ was not observed.

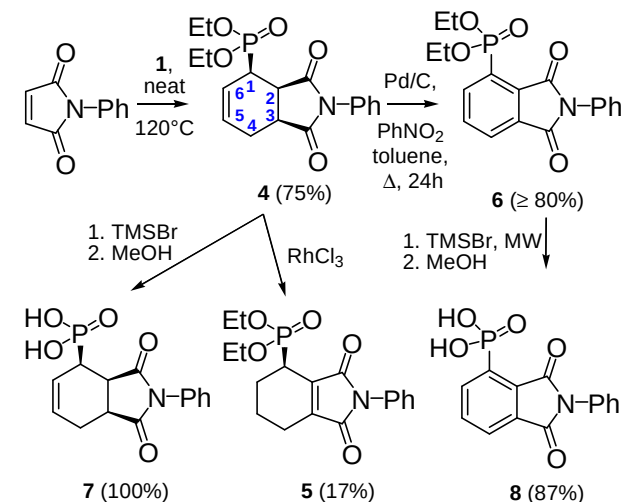
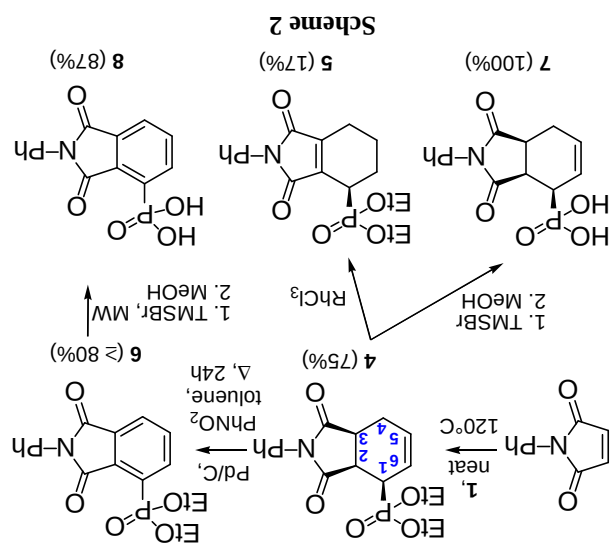
Several methods of aromatization of **4** were tested. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) in refluxing toluene and potassium permanganate supported on alumina¹⁵ in refluxing acetonitrile led to low conversion rates after 24h. Palladium on charcoal (0.12 equiv) and nitrobenzene (4.9 equiv) in refluxing toluene gave the aromatic derivative **6** in high yield after column chromatography (**Scheme 2**). Lastly, deprotection of the diethyl phosphonate under usual conditions, namely substitution with trimethylsilyl bromide followed by methanolysis,^{9b} yielded the phosphonic acid derivatives **7** (see **Supporting Information**) and **8** (**Scheme 2**). Similar phosphonate deprotection performed on the precursors **2** and **3** led to the desired acids along with several non-identified by products.

Several methods of aromatization of **4** were tested. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) in refluxing toluene and potassium permanganate supported on alumina¹⁵ in refluxing acetonitrile led to low conversion rates after 24h. Palladium on charcoal (0.12 equiv) and nitrobenzene (4.9 equiv) in refluxing toluene gave the aromatic derivative **6** in high yield after column chromatography (**Scheme 2**). Lastly, deprotection of the diethyl phosphonate under usual conditions, namely substitution with trimethylsilyl bromide followed by methanolysis,^{9b} yielded the phosphonic acid derivatives **7** (see **Supporting Information**) and **8** (**Scheme 2**). Similar phosphonate deprotection performed on the precursors **2** and **3** led to the desired acids along with several non-identified by products.

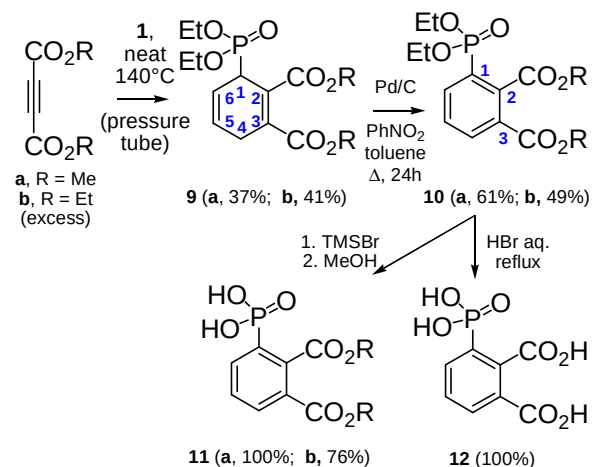
Considering a series of cyclic C=C dienophiles (1,4-benzoquinone, naphthalene-1,4-dione, maleic anhydride, maleimides, ...), we retained *N*-phenyl maleimide as a good partner, yielding the cycloadduct **4** in 75 % yield (**Scheme 2**): a single diastereoisomer is formed, corresponding to the all-*cis* stereochemistry in agreement with the usual rules of DA cycloaddition.^{11c} Under rhodium catalysis, migration of the double bond occurred (several phosphorus signals in ³¹P NMR). The major product **5**, with the double bond forming the cyclic junction, was isolated by column chromatography in modest yield (see **Supporting Information**). The conjugation of C=C double bond to the phosphonate ester by treatment of **4** with Pd(OAc)₂, MnO₂ and benzoquinone (CH₃CN, 65°C)¹⁴ was not observed.

All attempts to eliminate HCN from the cycloadduct **2** failed to furnish the corresponding aromatic compound or partially eliminated compound (treatment with potassium hexamethyldisilazide, or lithium diisobutylamide under various conditions). Intractable mixtures were recovered. The cycloadduct **3** was inert under dehydrogenation conditions using palladium or platinum as catalysts; we hypothesize that the good complexing properties^{11c} of the neighbouring P=O and C=O motifs make the catalyst inactive. For the same reason, the reduction of the C=C double bond of the cycloadducts **2** and **3** by catalytic hydrogenation did not work.

Dialkyl acetylenedicarboxylates are less reactive than maleimides towards the diene **1**. The reaction required the use of an excess of dienophiles, under pressure, to furnish the cycloadducts **9a** and **9b** (see **Supporting Information**) in moderate yields after column-chromatography (**Scheme 3**). Aromatization as above (Pd/C, PhNO₂) led the *ortho*-phosphonated phthalic esters **10a** and **10b** (see **Supporting Information**). The phosphonate ester could be selectively deprotected using the TMSBr/MeOH method, while the reflux in aqueous HBr deprotected the carboxylates as well. Thus 2,3-(dialkoxycarbonyl)-1-phenylphosphonic acids (11a, 11b, see **Supporting Information**) and 2,3-(dicarboxy)-1-phenylphosphonic acid (**12**) are readily accessible (**Scheme 3**). Such derivatives **10-12** are useful as resin modifiers,¹⁶ and monomers for the preparation of polyesters.¹⁷

**Scheme 2**

Dialkyl acetylenedicarboxylates are less reactive than maleimides towards the diene **1**. The reaction required the use of an excess of dienophiles, under pressure, to furnish the cycloadducts **9a** and **9b** (see **Supporting Information**) in moderate yields after column-chromatography (**Scheme 3**). Aromatization as above (Pd/C, PhNO₂) led the *ortho*-phosphonated phthalic esters **10a** and **10b** (see **Supporting Information**). The phosphonate ester could be selectively deprotected using the TMSBr/MeOH method, while the reflux in aqueous HBr deprotected the carboxylates as well. Thus 2,3-(dialkoxycarbonyl)-1-phenylphosphonic acids (11a, 11b, see **Supporting Information**) and 2,3-(dicarboxy)-1-phenylphosphonic acid (**12**) are readily accessible (**Scheme 3**). Such derivatives **10-12** are useful as resin modifiers,¹⁶ and monomers for the preparation of polyesters.¹⁷



Scheme 3

Conclusion

In conclusion, we have shown that the DA / aromatization cascade is efficient for the synthesis of *ortho*-phosphonated phthalimide and phthalate.

Experimental Section

General

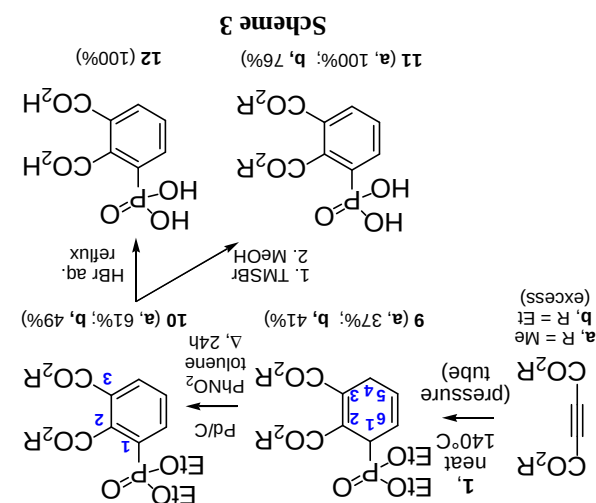
All experiments were performed under argon atmosphere and magnetically stirred. The chemicals purchased from Acros Organic, Alfa Aesar or Sigma-Aldrich were of reagent grade and used without purification. TLC analyses were performed on aluminium plates coated with silica gel *Merck 60 F-254* and flash column chromatographies over silica gel (230-400 mesh). Visualization of TLC plates was performed under UV lamp (254 nm) or using *p*-anisaldehyde and KMnO_4 . Analytical grade solvents were used for reactions and solvents for column chromatographies were technical solvents distilled before use. Reactions under microwave heating were conducted in sealed tubes using a *MicroSYNTH* equipment (*Milestone Srl*). NMR spectra were recorded on a *Bruker AVANCE II 300* spectrometer operating at 300

General

Experimental Section

In conclusion, we have shown that the DA / aromatization cascade is efficient for the synthesis of *ortho*-phosphonated phthalimide and phthalate.

Conclusion



MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C , 121 MHz for ^{31}P and 282 MHz for ^{19}F , and on a *Bruker AVANCE II 500* spectrometer operating at 500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C , 202 MHz for ^{31}P . Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane as the internal standard ($\delta = 0.0$ ppm) for ^1H spectra. The internal standard is deuterated chloroform for the ^{13}C spectra ($\delta = 77.16$ ppm). ^{31}P downfield shifts (δ) are expressed with a positive sign, using 85% H_3PO_4 in H_2O as external standard. Spectra are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (Hz) integration, and assignment. The numbering of atoms considered for the assignment of the NMR signals is indicated on the schemes. Melting points (mp) were determined on a *Büchi B-540* apparatus calibrated with caffeine, vanillin and phenacetin. Infrared spectra (IR) were recorded by transmittance with a *Shimadzu FTIR-8400S* equipment and the absorption bands are reported in cm^{-1} . Products are analyzed as thin films deposited on a Se-Zn crystal by evaporation from CHCl_3 solutions. The intensity of peaks is noted by (w), (m) and (s), respectively for weak, medium and strong. Mass spectra (MS) were recorded with a *LCQ Finnigan MAT* spectrometer and the masses are reported in Dalton. High Resolution Mass Spectrometry analyses (HRMS) were carried out at the University College London (UK). The syntheses of diene **1** and cycloadduct **4** are reported in references 13c and 11c respectively.

Diethyl 5,5,6,6-tetracyanocyclohex-2-enylphosphonate (2)

A solution of tetracyanoethylene (0.337 g, 2.63 mmol) and diene **1** (0.500 g, 2.63 mmol) in dichloroethane (5 mL) is stirred in a microwave oven under 600 W irradiation at 140°C for 6h. The reaction mixture is concentrated under vacuum and directly purified by column chromatography to afford **2** as a brown oil (0.392 g, 47 %).

Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.6

IR (ν , cm^{-1}): 2924 (m), 2870 (w), 2203 (w, CN), 1635 (w), 1445 (m), 1253 (m, P=O), 1163 (m), 1018 (s, P-O), 760 (w).

MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C , 121 MHz for ^{31}P and 282 MHz for ^{19}F , and on a *Bruker AVANCE II 500* spectrometer operating at 500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C , 202 MHz for ^{31}P . Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane as the internal standard ($\delta = 0.0$ ppm) for ^1H spectra. The internal standard is deuterated chloroform for the ^{13}C spectra ($\delta = 77.16$ ppm). ^{31}P downfield shifts (δ) are expressed with a positive sign, using 85% H_3PO_4 in H_2O as external standard. Spectra are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (Hz) integration, and assignment. The numbering of atoms considered for the assignment of the NMR signals is indicated on the schemes. Melting points (mp) were determined on a *Büchi B-540* apparatus calibrated with caffeine, vanillin and phenacetin. Infrared spectra (IR) were recorded by transmittance with a *Shimadzu FTIR-8400S* equipment and the absorption bands are reported in cm^{-1} . Products are analyzed as thin films deposited on a Se-Zn crystal by evaporation from CHCl_3 solutions. The intensity of peaks is noted by (w), (m) and (s), respectively for weak, medium and strong. Mass spectra (MS) were recorded with a *LCQ Finnigan MAT* spectrometer and the masses are reported in Dalton. High Resolution Mass Spectrometry analyses (HRMS) were carried out at the University College London (UK). The syntheses of diene **1** and cycloadduct **4** are reported in references 13c and 11c respectively.

Diethyl 5,5,6,6-tetracyanocyclohex-2-enylphosphonate (2)

A solution of tetracyanoethylene (0.337 g, 2.63 mmol) and diene **1** (0.500 g, 2.63 mmol) in dichloroethane (5 mL) is stirred in a microwave oven under 600 W irradiation at 140°C for 6h. The reaction mixture is concentrated under vacuum and directly purified by column chromatography to afford **2** as a brown oil (0.392 g, 47 %).

Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.6

IR (ν , cm^{-1}): 2924 (m), 2870 (w), 2203 (w, CN), 1635 (w), 1445 (m), 1253 (m, P=O), 1163 (m), 1018 (s, P-O), 760 (w).

A neat mixture of diene **1** (0.300 g, 1.577 mmol) and (*E*)-1,4-diphenylbut-2-ene-1,4-dione (0.372 g, 1.577 mmol) is stirred at 120°C for 7 h. The oily mixture is directly purified by column chromatography to afford **3** as a

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 15.4. MS (APCI): m/z (%) = 318.82 (42) [M+H], 290.96 (36) [M-CH₂=CH₂], 264.13 (11) [M+H-2 CH₂=CH₂], 263.09 (100) [M-2 CH₂=CH₂]. HRMS (EI) m/z (%) [M]: Calcd for C₁₄H₁₅N₄O₃P: 318.08763, Found: 318.08786 (100).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 122.2 (d, $J_{5\text{P}} = 10.4$ Hz, C(5)), 120.2 (d, $J_{6\text{P}} = 7.1$ Hz, C(6)), 110.8 (d, $J_3 = 5.7$ Hz, CN), 110.1 (s, CN), 108.6 (d, $J_3 = 4.9$ Hz, CN), 64.9 (d, $J_7 = 6.9$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 64.7 (d, $J_7 = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.7 (d, $J_{1\text{P}} = 145.2$ Hz, C(1)), 39.8 (d, $J_{3\text{P}} = 11.8$ Hz, C(3)), 39.1 (d, $J_{2\text{P}} = 5.0$ Hz, C(2)), 32.0 (s, C(4)), 16.3 (d, $J_3 = 5.7$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.06-6.00 (m, C(5)-H and C(6)-H, 2H), 4.36-4.24 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.54 (dd, ¹J_{1P} = 27.2 Hz and ³J₁₆ = 2.4 Hz, C(1)-H, 1H), 3.20-3.19 (m, C(4)-H, 2H), 1.45 (t, ³J = 6.9 Hz, CH₃).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 122.2 (d, ³J_{5,P} = 10.4 Hz, C(5)), 120.2 (d, ²J_{6,P} = 7.1 Hz, C(6)), 110.8 (d, ³J = 5.7 Hz, CN), 110.1 (s, CN), 108.6 (d, ³J = 4.9 Hz, CN) 64.9 (d, ²J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 64.7 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.7 (d, ¹J_{1,P} = 145.2 Hz, C(1)), 39.8 (d, ³J_{3,P} = 11.8 Hz, C(3)), 39.1 (d, ²J_{2,P} = 5.0 Hz, C(2)), 32.0 (s, C(4)), 16.3 (d, ³J = 5.7 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

MS (APCI): m/z (%) = 318.82 (42) [M+H], 290.96 (36) [M-CH₂=CH₂], 264.13 (11) [M+H-2 CH₂=CH₂], 263.09 (100) [M-2 CH₂=CH₂].

HRMS (EI) m/z (%) [M]: Calcd for C₁₄H₁₅N₄O₃P: 318.08763, Found: 318.08786 (100).

A neat mixture of diene **1** (0.300 g, 1.577 mmol) and (*E*)-1,4-diphenylbut-2-ene-1,4-dione (0.372 g, 1.577 mmol) is stirred at 120°C for 7 h. The oily mixture is directly purified by column chromatography to afford **3** as a brown oil (0.470 g, 70 %).

IR (ν , cm^{-1}) : 2978 (w), 1672 (s, C=O), 1597 (m, CH=CH), 1578 (m, C=C Ph), 1580 (m, C=C Ph), 1447 (s, C=C Ph), 1391 (m), 1248 (s, P=O), 1207 (m), 1020 (s, P-O), 950 (s, P-O), 912 (s), 781 (s), 696 (s).

Diastereoisomer 1 (major):

Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.09 (dd, *J* = 7.2 Hz and *J* = 1.3 Hz, CH(Ph), 2H), 7.97 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 7.40 (t, *J* = 7.8 Hz, CH(Ph), 2H), 7.37 (t, *J* = 7.9 Hz, CH(Ph), 2H), 7.06-7.05 (m, CH(Ph), 2H), 6.07-6.00 (m, C(5)-H and C(6)-H, 2H), 4.91 (td, ³*J*_{2,3} = ³*J*_{3,4} = 11.1 Hz and ³*J*_{3,4} = 6.1 Hz, C(3)-H, 1H), 4.37 (app. q, ³*J*_{2,p} = ³*J*_{2,3} = ³*J*_{1,2} = 10.7 Hz, C(2)-H, 1H), 4.05-3.02 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.32 (dt, ²*J*_{1,p} = 25.8 Hz, ³*J*_{1,2} = ³*J*_{1,6} = 5.9 Hz and ⁴*J*_{1,5} = ⁴*J*_{1,3} = 2.2 Hz, C(1)-H, 1H), 2.63 (dq, ²*J*_{4,4'} = 17.7 Hz, ³*J*_{3,4} = ³*J*_{4,5} = ⁵*J*_{4,p} = 5.8 Hz, C(4)-H, 1H), 2.16 (dtq, ²*J*_{4,4'} =

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 7.77 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.1 Hz, CH(Ph), 2H), 7.05-7.43 (m, CH(Ph), 6H), 6.04-5.98 (m, *J* = 10.3 Hz and *J* = 1.9 Hz, C(5)-H, 1H), 5.89 (ddq, ³*J*_{5,6} = 9.8 Hz, ³*J*_{6,p} = 5.0 Hz and ³*J*_{1,6} = ⁴*J*_{4,6} = 2.5 Hz, C(6)-H, 1H), 4.34 (m, C(2)-H, 1H), 4.04-3.92 (m, C(3)-H, 1H), 3.09-3.08 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.30 (dt, ²*J*_{1,p} = 25.7 Hz and ³*J*_{1,2} = ³*J*_{1,7} = 2.4 Hz, C(1)-H, 1H), 2.41 (ddtt, ²*J*_{4,4'} = 17.9 Hz, ³*J*_{3,4} = ³*J*_{4,5} = 4.7 Hz and ⁴*J*_{4,6} = ⁵*J*_{4,p} = 1.8 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (ddd, ³*J*_{3,4'} = 11.9 Hz, ³*J*_{4',5} = 7.8 Hz and ⁵*J*_{4',p} = 4.2 Hz, C(4)-H', 1H), 1.14 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H), 0.96 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 204.0 (s, C=O), 199.3 (d, ³*J* = 3.4 Hz, C=O), 137.5 (s, Cq(Ph)), 136.5 (s, Cq(Ph)), 133.4 (s, CH(Ph)), 133.1 (s, CH(Ph)), 130.0 (s, CH(Ph)), 128.7 (s, CH(Ph)), 128.5 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 128.0 (d, ³*J*_{5,p} = 11.9 Hz, C(5)), 121.8 (d, ²*J*_{6,p} = 8.8 Hz, C(6)), 62.2 (d, ²*J* = 7.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.1 (d, ²*J* = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 42.0 (s, C(2)), 38.8 (s, C(3)), 38.2 (d, ¹*J*_{1,p} = 139.1 Hz, C(1)), 30.1 (d, ⁴*J*_{4,p} = 3.1 Hz, C(4)), 16.2 (d, ³*J* = 6.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 15.9 (d, ³*J* = 6.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 27.85.

HRMS (ESI, positive mode) *m/z* (%) [M+H]: Calcd for C₂₄H₂₈O₅P: 427.16689, Found: 427.16696 (100); [M+H+H₂O]: 445.12009 (72); [M+Na]: 449.14983 (12); [M-PO(OEt)₂-H-H₂O]: 271.11179 (55).

Diastereoisomer 2 (minor):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 7.77 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.1 Hz, CH(Ph), 2H), 7.05-7.43 (m, CH(Ph), 6H), 6.04-5.98 (m, *J* = 10.3 Hz and *J* = 1.9 Hz, C(5)-H, 1H), 5.89 (ddq, ³*J*_{5,6} = 9.8 Hz, ³*J*_{6,p} = 5.0 Hz and ³*J*_{1,6} = ⁴*J*_{4,6} = 2.5 Hz, C(6)-H, 1H), 4.34 (m, C(2)-H, 1H), 4.04-3.92 (m, C(3)-H, 1H), 3.09-3.08 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.30 (dt, ²*J*_{1,p} = 25.7 Hz and ³*J*_{1,2} = ³*J*_{1,7} = 2.4 Hz, C(1)-H, 1H), 2.41 (ddtt, ²*J*_{4,4'} = 17.9 Hz, ³*J*_{3,4} = ³*J*_{4,5} = 4.7 Hz and ⁴*J*_{4,6} = ⁵*J*_{4,p} = 1.8 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (ddd, ³*J*_{3,4'} = 11.9 Hz, ³*J*_{4',5} = 7.8 Hz and ⁵*J*_{4',p} = 4.2 Hz, C(4)-H', 1H), 1.14 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H), 0.96 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 203.4 (s, C=O), 202.2 (s, C=O), 136.4 (s, Cq(Ph)), 136.1 (s, Cq(Ph)), 133.4 (s, CH(Ph)), 133.1 (s, CH(Ph)), 130.0 (s, CH(Ph)), 128.7 (s, CH(Ph)), 128.5 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 128.0 (d, ³*J*_{5,p} = 11.9 Hz, C(5)), 121.8 (d, ²*J*_{6,p} = 8.8 Hz, C(6)), 62.2 (d, ²*J* = 7.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.1 (d, ²*J* = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 42.0 (s, C(2)), 38.8 (s, C(3)), 38.2 (d, ¹*J*_{1,p} = 139.1 Hz, C(1)), 30.1 (d, ⁴*J*_{4,p} = 3.1 Hz, C(4)), 16.2 (d, ³*J* = 6.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 15.9 (d, ³*J* = 6.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 25.69.

Diastereoisomer 2 (minor):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 7.77 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.1 Hz, CH(Ph), 2H), 7.05-7.43 (m, CH(Ph), 6H), 6.04-5.98 (m, *J* = 10.3 Hz and *J* = 1.9 Hz, C(5)-H, 1H), 5.89 (ddq, ³*J*_{5,6} = 9.8 Hz, ³*J*_{6,p} = 5.0 Hz and ³*J*_{1,6} = ⁴*J*_{4,6} = 2.5 Hz, C(6)-H, 1H), 4.34 (m, C(2)-H, 1H), 4.04-3.92 (m, C(3)-H, 1H), 3.09-3.08 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.30 (dt, ²*J*_{1,p} = 25.7 Hz and ³*J*_{1,2} = ³*J*_{1,7} = 2.4 Hz, C(1)-H, 1H), 2.41 (ddtt, ²*J*_{4,4'} = 17.9 Hz, ³*J*_{3,4} = ³*J*_{4,5} = 4.7 Hz and ⁴*J*_{4,6} = ⁵*J*_{4,p} = 1.8 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (ddd, ³*J*_{3,4'} = 11.9 Hz, ³*J*_{4',5} = 7.8 Hz and ⁵*J*_{4',p} = 4.2 Hz, C(4)-H', 1H), 1.14 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H), 0.96 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 203.4 (s, C=O), 202.2 (s, C=O), 136.4 (s, Cq(Ph)), 136.1 (s, Cq(Ph)), 133.4 (s, CH(Ph)), 133.1 (s, CH(Ph)), 130.0 (s, CH(Ph)), 128.7 (s, CH(Ph)), 128.5 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 128.0 (d, ³*J*_{5,p} = 11.9 Hz, C(5)), 121.8 (d, ²*J*_{6,p} = 8.8 Hz, C(6)), 62.2 (d, ²*J* = 7.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.1 (d, ²*J* = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 42.0 (s, C(2)), 38.8 (s, C(3)), 38.2 (d, ¹*J*_{1,p} = 139.1 Hz, C(1)), 30.1 (d, ⁴*J*_{4,p} = 3.1 Hz, C(4)), 16.2 (d, ³*J* = 6.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 15.9 (d, ³*J* = 6.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 27.85.

HRMS (ESI, positive mode) *m/z* (%) [M+H]: Calcd for C₂₄H₂₈O₅P: 427.16689, Found: 427.16696 (100); [M+H+H₂O]: 445.12009 (72); [M+Na]: 449.14983 (12); [M-PO(OEt)₂-H-H₂O]: 271.11179 (55).

18.4 Hz, ³*J*_{3,4'} = ³*J*_{4',5} = 10.4 Hz and ⁴*J*_{4',p} = ⁴*J*_{4',6} = ⁴*J*_{2,4'} = 2.5 Hz, C(4)-H', 1H), 1.18 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H), 1.18 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 204.0 (s, C=O), 199.3 (d, ³*J* = 3.4 Hz, C=O), 137.5 (s, Cq(Ph)), 136.5 (s, Cq(Ph)), 133.2 (s, CH(Ph)), 133.1 (s, CH(Ph)), 128.7 (s, CH(Ph)), 129.9 (d, ³*J*_{5,p} = 11.6 Hz, C(5)), 128.6 (s, CH(Ph)), 128.4 (s, CH(Ph)), 121.5 (d, ²*J*_{6,p} = 9.9 Hz, C(6)), 62.3 (d, ²*J* = 7.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 46.3 (d, ³*J*_{3,p} = 12.1 Hz, C(3)), 45.0 (d, ²*J*_{2,p} = 3.0 Hz, C(2)), 39.4 (d, ¹*J*_{1,p} = 140.8 Hz, C(1)), 29.5 (d, ⁴*J*_{4,p} = 2.5 Hz, C(4)), 16.4 (d, ³*J* = 5.7 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³*J* = 6.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 25.69.

Diastereoisomer 2 (minor):

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.01 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 7.77 (dd, *J* = 7.3 Hz and *J* = 1.1 Hz, CH(Ph), 2H), 7.05-7.43 (m, CH(Ph), 6H), 6.04-5.98 (m, *J* = 10.3 Hz and *J* = 1.9 Hz, C(5)-H, 1H), 5.89 (ddq, ³*J*_{5,6} = 9.8 Hz, ³*J*_{6,p} = 5.0 Hz and ³*J*_{1,6} = ⁴*J*_{4,6} = 2.5 Hz, C(6)-H, 1H), 4.34 (m, C(2)-H, 1H), 4.04-3.92 (m, C(3)-H, 1H), 3.09-3.08 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.30 (dt, ²*J*_{1,p} = 25.7 Hz and ³*J*_{1,2} = ³*J*_{1,7} = 2.4 Hz, C(1)-H, 1H), 2.41 (ddtt, ²*J*_{4,4'} = 17.9 Hz, ³*J*_{3,4} = ³*J*_{4,5} = 4.7 Hz and ⁴*J*_{4,6} = ⁵*J*_{4,p} = 1.8 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (ddd, ³*J*_{3,4'} = 11.9 Hz, ³*J*_{4',5} = 7.8 Hz and ⁵*J*_{4',p} = 4.2 Hz, C(4)-H', 1H), 1.14 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H), 0.96 (t, ³*J* = 7.1 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 203.4 (s, C=O), 202.2 (s, C=O), 136.4 (s, Cq(Ph)), 136.1 (s, Cq(Ph)), 133.4 (s, CH(Ph)), 133.1 (s, CH(Ph)), 130.0 (s, CH(Ph)), 128.7 (s, CH(Ph)), 128.5 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 128.0 (d, ³*J*_{5,p} = 11.9 Hz, C(5)), 121.8 (d, ²*J*_{6,p} = 8.8 Hz, C(6)), 62.2 (d, ²*J* = 7.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.1 (d, ²*J* = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 42.0 (s, C(2)), 38.8 (s, C(3)), 38.2 (d, ¹*J*_{1,p} = 139.1 Hz, C(1)), 30.1 (d, ⁴*J*_{4,p} = 3.1 Hz, C(4)), 16.2 (d, ³*J* = 6.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 15.9 (d, ³*J* = 6.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 27.85.

HRMS (ESI, positive mode) *m/z* (%) [M+H]: Calcd for C₂₄H₂₈O₅P: 427.16689, Found: 427.16696 (100); [M+H+H₂O]: 445.12009 (72); [M+Na]: 449.14983 (12); [M-PO(OEt)₂-H-H₂O]: 271.11179 (55).

Diethyl 1,3-dioxo-2-phenylisoindolin-4-yl-4-phosphonate (6)

A solution of **4** (83.7 mg, 0.230 mmol), nitrobenzene (116 μ L, 139 mg, 1.128 mmol) and palladium on charcoal (10 mol%, 54 mg, 0.028 mmol) in anhydrous toluene (4.5 mL) is stirred under reflux during at least 24h. The reaction mixture is filtered through a celite pad, rinsed with a solution of dichloromethane: methanol (1:1, 6 mL) and concentrated under reduced pressure. The reaction mixture is purified by column chromatography to give **6** as a brown oil (66.1 mg, 80 %).

Rf [silica gel, AcOEt : cyclohexane (8:2)] = 0.5.

IR (ν , cm^{-1}): 1782 (s, C=O), 1722 (s, C=O), 1597 (m), 1502 (s), 1443 (w), 1383 (s), 1244 (s, P=O), 1169 (s), 1115 (s, P-O), 959 (s), 951 (s, P-O), 941 (w) 788 (s), 756 (s), 733 (s).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (dd, $^3J_{6,p} = 13.0$ Hz and $^3J_{5,6} = 7.7$ Hz, C(6)-H, 1H), 8.13 (d, $^3J_{4,5} = 7.5$ Hz, C(4)-H, 1H), 7.87 (td, $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.6$ Hz and $^4J_{5,p} = 2.7$ Hz, C(5)-H, 1H), 7.51 (app. t, $^3J = 7.7$ Hz and $^3J = 7.6$ Hz, CH(Ph), 2H), 7.46 (d, $^3J = 7.7$ Hz, CH(Ph), 2H), 7.41 (t, $^3J = 7.3$ Hz, CH(Ph), 1H), 4.38-4.27 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 1.38 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.5 (s, C=O), 165.1 (d, $^3J = 4.2$ Hz, C=O), 139.4 (d, $^2J_{6,p} = 9.0$ Hz, C(6)), 133.9 (d, $^3J_{5,p} = 12.6$ Hz, C(5)), 133.2 (d, $^2J_{2,p} = 11.7$ Hz, C(2)), 133.1 (d, $^3J_{3,p} = 7.9$ Hz, C(3)), 131.5 (s, Cq(Ph)), 129.2 (s, CH(Ph)), 128.3 (s, CH(Ph)), 127.4 (d, $^1J_{1,p} = 192.0$ Hz, C(1)), 127.1 (d, $^4J_{4,p} = 2.8$ Hz, C(4)), 126.7 (s, CH(Ph)), 63.4 (d, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.5 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 12.14.

HRMS (MALDI TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{PNa}$: 382.0820, Found: 382.0819 (47); [M+H] 360.1006 (27); [M+H-CH₂=CH₂]: 332.0667 (34); [M+H-2CH₂=CH₂]: 304.0323 (100); [M+H-H₂O-2CH₂=CH₂]: 286.0284 (34).

1,3-dioxo-2-phenylisoindolin-4-yl-4-phosphonic acid (8)

A solution of **6** (81.5 mg, 0.227 mmol), trimethylsilyl bromide (93 μ L, 107.7 mg, 0.704 mmol) and anhydrous acetonitrile (4 mL) is stirred in a microwave oven under 500 W irradiation at 70°C for 2h. The ethyl bromide

1,3-dioxo-2-phenylisoindolin-4-yl-4-phosphonic acid (8)

A solution of **6** (81.5 mg, 0.227 mmol), trimethylsilyl bromide (93 μ L, 107.7 mg, 0.704 mmol) and anhydrous acetonitrile (4 mL) is stirred in a microwave oven under 500 W irradiation at 70°C for 2h. The ethyl bromide

HRMS (MALDI TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}_5\text{PNa}$: 382.0820, Found: 382.0819 (47); [M+H] 360.1006 (27); [M+H-CH₂=CH₂]: 332.0667 (34); [M+H-2CH₂=CH₂]: 304.0323 (100); [M+H-H₂O-2CH₂=CH₂]: 286.0284 (34).

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 12.14.

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 166.5 (s, C=O), 165.1 (d, $^3J = 4.2$ Hz, C=O), 139.4 (d, $^2J_{6,p} = 9.0$ Hz, C(6)), 133.9 (d, $^3J_{5,p} = 12.6$ Hz, C(5)), 133.2 (d, $^2J_{2,p} = 11.7$ Hz, C(2)), 133.1 (d, $^3J_{3,p} = 7.9$ Hz, C(3)), 131.5 (s, Cq(Ph)), 129.2 (s, CH(Ph)), 128.3 (s, CH(Ph)), 127.4 (d, $^1J_{1,p} = 192.0$ Hz, C(1)), 127.1 (d, $^4J_{4,p} = 2.8$ Hz, C(4)), 126.7 (s, CH(Ph)), 63.4 (d, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.5 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (dd, $^3J_{6,p} = 13.0$ Hz and $^3J_{5,6} = 7.7$ Hz, C(6)-H, 1H), 8.13 (d, $^3J_{4,5} = 7.5$ Hz, C(4)-H, 1H), 7.87 (td, $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 7.6$ Hz and $^4J_{5,p} = 2.7$ Hz, C(5)-H, 1H), 7.51 (app. t, $^3J = 7.7$ Hz and $^3J = 7.6$ Hz, CH(Ph), 2H), 7.46 (d, $^3J = 7.7$ Hz, CH(Ph), 2H), 7.41 (t, $^3J = 7.3$ Hz, CH(Ph), 1H), 4.38-4.27 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 1.38 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H).

IR (ν , cm^{-1}): 1782 (s, C=O), 1722 (s, C=O), 1597 (m), 1502 (s), 1443 (w), 1383 (s), 1244 (s, P=O), 1169 (s), 1115 (s, P-O), 959 (s), 951 (s, P-O), 941 (w) 788 (s), 756 (s), 733 (s).

Rf [silica gel, AcOEt : cyclohexane (8:2)] = 0.5.

Diethyl 1,3-dioxo-2-phenylisoindolin-4-yl-4-phosphonate (6)

by-product, the excess of trimethylsilyl bromide and the solvent are evaporated under reduced pressure. The reaction mixture is then hydrolyzed with an excess of methanol (7 mL) at room temperature during 1h. The solvent is evaporated to afford a brown oil (59.7 mg, 87%).

IR (ν , cm^{-1}): 3672-3013 (large band, s, OH), 1778 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1595 (m), 1502 (m), 1456 (w), 1385 (s), 1255 (m), 1175 (s), 1115 (s, P=O), 1011 (s, P-O), 947 (s, P-O), 869 (s), 825 (s), 756 (s), 739 (s), 710 (s).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ : 8.27 (dd, $^3J_{6,p} = 12.7$ Hz and $^3J_{5,6} = 7.7$ Hz, C(6)-H, 1H), 8.10 (d, $^3J_{4,5} = 7.5$ Hz, C(4)-H, 1H), 7.94 (td, $^3J_{5,6} = ^3J_{4,5} = 7.6$ Hz and $^4J_{5,p} = 2.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 7.50 (t, $^3J = 7.7$ Hz, CH(Ph), 2H), 7.45 (d, $^3J = 7.6$ Hz, CH(Ph), 2H), 7.41 (t, $^3J = 7.3$ Hz, CH(Ph), 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 167.9 (s, C=O), 167.6 (d, $^3J = 3.4$ Hz, C=O), 139.0 (d, $^2J_{6,p} = 8.1$ Hz, C(6)), 135.4 (d, $^3J_{5,p} = 11.9$ Hz, C(5)), 134.1 (d, $^3J_{3,p} = 11.7$ Hz, C(3)), 133.7 (d, $^2J_{2,p} = 8.6$ Hz, C(2)), 133.1 (s, Cq(Ph)), 131.09 (d, $^1J_{1,p} = 184.5$ Hz, C(1)), 130.0 (s, CH(Ph)), 129.3 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 127.3 (s, C(4)).

^{31}P NMR (202 MHz, MeOD) δ : 10.00.

HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{P}$: 304.0375, Found: 304.0376 (100); [M+H+H₂O]: 286.0277 (69).

Diethyl (2,3-methyldicarboxylate)-cyclohexa-2,5-dienyl phosphonate (9a)

A neat mixture of diene **1** (310 mg, 1.63 mmol) and dimethyl acetylenedicarboxylate (601 μL , 695 mg, 4.89 mmol) is vigorously stirred at 120°C in a pressure tube overnight. The reaction mixture is directly purified by column chromatography to afford **9a** as a yellow oil (198 mg, 37%).

Rf [silica gel, AcOEt] = 0.3.

IR (ν , cm^{-1}): 2986 (m), 1722 (s, C=O), 1715 (s, C=O), 1674 (s, C=C), 1637 (m, CH=CH), 1470 (m), 1445 (m), 1391 (m), 1367 (m), 1246 (s, P=O), 1022 (s, P-O), 957 (s, P-O), 747 (s).

by-product, the excess of trimethylsilyl bromide and the solvent are evaporated under reduced pressure. The reaction mixture is then hydrolyzed with an excess of methanol (7 mL) at room temperature during 1h. The solvent is evaporated to afford a brown oil (59.7 mg, 87%).

IR (ν , cm^{-1}): 3672-3013 (large band, s, OH), 1778 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1595 (m), 1502 (m), 1456 (w), 1385 (s), 1255 (m), 1175 (s), 1115 (s, P=O), 1011 (s, P-O), 947 (s, P-O), 869 (s), 825 (s), 756 (s), 739 (s), 710 (s).

^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ : 8.27 (dd, $^3J_{6,p} = 12.7$ Hz and $^3J_{5,6} = 7.7$ Hz, C(6)-H, 1H), 8.10 (d, $^3J_{4,5} = 7.5$ Hz, C(4)-H, 1H), 7.94 (td, $^3J_{5,6} = ^3J_{4,5} = 7.6$ Hz and $^4J_{5,p} = 2.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 7.50 (t, $^3J = 7.7$ Hz, CH(Ph), 2H), 7.45 (d, $^3J = 7.6$ Hz, CH(Ph), 2H), 7.41 (t, $^3J = 7.3$ Hz, CH(Ph), 1H).

^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 167.9 (s, C=O), 167.6 (d, $^3J = 3.4$ Hz, C=O), 139.0 (d, $^2J_{6,p} = 8.1$ Hz, C(6)), 135.4 (d, $^3J_{5,p} = 11.9$ Hz, C(5)), 134.1 (d, $^3J_{3,p} = 11.7$ Hz, C(3)), 133.7 (d, $^2J_{2,p} = 8.6$ Hz, C(2)), 133.1 (s, Cq(Ph)), 131.09 (d, $^1J_{1,p} = 184.5$ Hz, C(1)), 130.0 (s, CH(Ph)), 129.3 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 127.3 (s, C(4)).

^{31}P NMR (202 MHz, MeOD) δ : 10.00.

HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_5\text{P}$: 304.0375, Found: 304.0376 (100); [M+H+H₂O]: 286.0277 (69).

Diethyl (2,3-methyldicarboxylate)-cyclohexa-2,5-dienyl phosphonate (9a)

A neat mixture of diene **1** (310 mg, 1.63 mmol) and dimethyl acetylenedicarboxylate (601 μL , 695 mg, 4.89 mmol) is vigorously stirred at 120°C in a pressure tube overnight. The reaction mixture is directly purified by column chromatography to afford **9a** as a yellow oil (198 mg, 37%).

Rf [silica gel, AcOEt] = 0.3.

IR (ν , cm^{-1}): 2986 (m), 1722 (s, C=O), 1715 (s, C=O), 1674 (s, C=C), 1637 (m, CH=CH), 1470 (m), 1445 (m), 1391 (m), 1367 (m), 1246 (s, P=O), 1022 (s, P-O), 957 (s, P-O), 747 (s).

RT [silica gel, ethyl acetate] = 0.6.
IR (ν , cm^{-1}): 2988 (w, C=O), 1732 (s, C=O), 1580 (w, C=C), 1475 (w, C=C), 1447 (m, C=C), 1392 (m), 1278 (s, P=O), 1215 (w), 1140 (s), 1117 (s), 1018 (s, P-O), 964 (s, P-O), 752 (s), 655 (s).
 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) **8** : δ 8.19 (d, $^3J_{4,5} = 7.9$ Hz, C(4)-H, 1H), 8.13 (ddd, $^3J_{6,7} = 13.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 7.7$ Hz and $^4J_{4,6} = 1.1$ Hz, C(6)-H, 1H), 7.60 (td, $^3J_{7,8} = 7.8$ Hz and $^4J_{5,7} = 3.4$ Hz, C(5)-H, 1H), 4.23-4.14 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 4.13-4.05 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H); 3.98 (s, CO_2CH_3).

A solution of **9a** (102 mg, 0.31 mmol), nitrobenzene (154 μ L, 184 mg, 1.50 mmol) and palladium on charcoal (73 mg, 0.04 mmol) in anhydrous toluene (6.0 mL) is stirred under reflux at least for 24h. The reaction mixture is filtered through a celite pad, rinsed with a solution of dichloromethane: methanol (1:1, 8 mL) and concentrated under reduced pressure. The reaction mixture is purified by column chromatography to give **10a** as a yellow oil (62 mg, 61%).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 22.14 .
HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₄H₂₁O₇PNa: 355.0923, Found: 355.0925 (100).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 168.0 (d, ₃J = 3.8 Hz, C=O), 166.7 (d, ₄J = 2.5 Hz, C=O), 136.0 (d, ₃J_{sp} = 10.8 Hz, C(3)), 128.7 (d, ₂J_{sp} = 9.9 Hz, C(2)), 125.5 (d, ₃J_{sp} = 11.0 Hz, C(5)), 120.5 (d, ₂J_{sp} = 10.8 Hz, C(6)), 62.9 (d, ₂J = 7.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.7 (d, ₂J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 52.2 (s, 2x(OCH₃)), 39.1 (d, ₁J_{sp} = 138.6 Hz, C(1)), 28.3 (d, ₄J_{sp} = 6.7 Hz, C(4)), 16.3 (d, ₃J = 5.7 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.2 (d, ₃J = 6.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.98-5.92 (m, C(5)-H, 1H), 5.92-5.86 (m, C(6), 1H), 4.15-4.05 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 4.05-3.92 (m, ²J_{1P} = 30.7 Hz, C(1)-H, 1H), 3.15 (dd, ⁵J_{4P} = 30.4 Hz, ²J_{4,4'} = 22.4 Hz, ³J_{4,5} = 6.2 Hz and ⁴J_{4,6} = ⁴J = 2.4 Hz, C(4)-H, 1H), 2.93 (dd, ²J_{4,4'} = 21.8 Hz, ³J_{4,5} = 16.4 Hz and ⁵J_{4',P} = ²J_{4',6} = 4.5 Hz, C(4)-H', 1H), 1.29 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂,

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.98-5.92 (m, C(5)-H, 1H), 5.92-5.86 (m, C(6), 1H), 4.15-4.05 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 4.05-3.92 (m, ²J_{1,p} = 30.7 Hz, C(1)-H, 1H), 3.15 (dddt, ⁵J_{4,p} = 30.4 Hz, ²J_{4,4'} = 22.4 Hz, ³J_{4,5} = 6.2 Hz and ⁴J_{4,6} = ⁴J = 2.4 Hz, C(4)-H, 1H), 2.93 (ddt, ²J_{4,4'} = 21.8 Hz, ³J_{4',5} = 16.4 Hz and ⁵J_{4',p} = ²J_{4',6} = 4.5 Hz, C(4)-H', 1H), 1.29 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 168.0 (d, ³J = 3.8 Hz, C=O), 166.7 (d, ⁴J = 2.5 Hz, C=O), 136.0 (d, ³J_{3,p} = 10.8 Hz, C(3)), 128.7 (d, ²J_{2,p} = 9.9 Hz, C(2)), 125.5 (d, ³J_{5,p} = 11.0 Hz, C(5)), 120.5 (d, ²J_{6,p} = 10.8 Hz, C(6)), 62.9 (d, ²J = 7.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.7 (d, ²J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 52.2 (s, 2x(OCH₃)), 39.1 (d, ¹J_{1,p} = 138.6 Hz, C(1)), 28.3 (d, ⁴J_{4,p} = 6.7 Hz, C(4)), 16.3 (d, ³J = 5.7 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.2 (d, ³J = 6.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 22.14 .

HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₄H₂₁O₇PNa: 355.0923, Found: 355.0925 (100).

3-diethylphosphono-1,2-dimethylester-phthalic acid (10a)

A solution of **9a** (102 mg, 0.31 mmol), nitrobenzene (154 μ L, 184 mg, 1.50 mmol) and palladium on charcoal (73 mg, 0.04 mmol) in anhydrous toluene (6.0 mL) is stirred under reflux at least for 24h. The reaction mixture is filtered through a celite pad, rinsed with a solution of dichloromethane: methanol (1:1, 8 mL) and concentrated under reduced pressure. The reaction mixture is purified by column chromatography to give **10a** as a yellow oil (62 mg, 61 %).

Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.6.

IR (v, cm⁻¹): 2988 (w), 1732 (s, C=O), 1580 (w, C=C), 1475 (w, C=C), 1447 (m, C=C), 1392 (m), 1278 (s, P=O), 1215 (w), 1140 (s), 1117 (s), 1018 (s, P-O), 964 (s, P-O), 752 (s), 655 (s).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) **δ** : . 8.19 (d, ³J_{4,5} = 7.9 Hz, C(4)-H, 1H), 8.13 (ddd, ³J_{6,p} = 13.3 Hz, ³J_{5,6} = 7.7 Hz and ⁴J_{4,6} = 1.1 Hz, C(6)-H, 1H), 7.60 (td, ³J_{2,3} = ³J_{4,5} = 7.8 Hz and ⁴J_{5,p} = 3.4 Hz, C(5)-H, 1H), 4.23-4.14 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.13-4.05 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H) ; 3.98 (s, CO₂CH₃, 3H), 3.91 (s, CO₂CH₃, 3H), 1.34 (t, ³J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 6H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 168.2 (d, ⁴J = 5.5 Hz, C=O), 166.9 (d, ³J = 2.4 Hz, C=O), 138.9 (d, ²J_{2,p} = 10.7 Hz, C(2)), 137.5 (d, ²J_{6,p} = 8.3 Hz, C(6)), 134.0 (d, ⁴J_{4,p} = 2.0 Hz, C(4)), 132.2 (d, ¹J_{1,p} = 183.2 Hz, C(1)), 130.4 (d, ³J_{5,p} = 13.6 Hz, C(5)), 130.0 (d, ³J_{3,p} = 13.1 Hz, C(3)), 53.4 (s, CO(OCH₃)), 53.2 (s, PO(OCH₂CH₃)₂), 52.9 (s, CO(OCH₃)), 52.8 (s, CO(OCH₃)), 16.2 (d, ³J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (202 MHz, MeOD) δ : 12.07.

HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₄H₁₉O₇PNa: 353.0766, Found: 353.0752 (100).

3-phosphonic-1,2-dimethylester-phthalic acid (11a)

A solution of **10a** (61.5 mg, 0.19 mmol), trimethylsilyl bromide (76 μL, 88.4 mg, 0.58 mmol) and anhydrous acetonitrile (1.8 mL) is stirred at reflux. The ethyl bromide by-product, the excess of trimethylsilyl bromide and the solvent are evaporated under reduced pressure. The reaction mixture is then hydrolyzed with an excess of methanol (8 mL) at room temperature during 1h. The solvent is evaporated to afford **11a** as an orange oil (50.4 mg, 100%).

IR (ν, cm⁻¹): 3600-3100 (large band, m, OH), 2923 (m), 1771 (m, C=O), 1715 (s, C=O), 1580 (w, C=C), 1454 (m, C=C), 1286 (s), 1142 (m, P=O), 1119 (m), 1013 (s, P-O), 927 (m, P-O), 768 (m), 698 (w).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ : . 8.12 (app. q, ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = ³J_{5,p} = 6.9 Hz, C(6)-H and C(4)-H, 2H), 7.65 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 7.7 Hz and ⁴J_{5,p} = 2.8 Hz, C(5)-H, 1H), 3.90 (d, ⁶J = 0.4 Hz, CO₂CH₃, 3H), 3.88 (d, ⁵J = 0.4 Hz, CO₂CH₃, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 170.4 (d, ³J = 5.3 Hz, C=O), 167.1 (s, C=O), 138.9 (d, ²J_{2,p} = 10.7 Hz, C(2)), 137.5 (d, ²J_{6,p} = 8.3 Hz, C(6)), 134.0 (d, ⁴J_{4,p} = 2.0 Hz, C(4)), 132.2 (d, ¹J_{1,p} = 183.2 Hz, C(1)), 130.4 (d, ³J_{5,p} = 13.6 Hz, C(5)), 130.0 (d, ³J_{3,p} = 13.1 Hz, C(3)), 53.4 (s, CO(OCH₃)), 53.2 (s, CO(OCH₃)), 16.2 (d, ³J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (202 MHz, MeOD) δ : 12.07.

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 168.2 (d, ⁴J = 5.5 Hz, C=O), 166.9 (d, ³J = 2.4 Hz, C=O), 138.7 (d, ²J_{2,p} = 11.1 Hz, C(2)), 137.4 (d, ²J_{6,p} = 8.0 Hz, C(6)), 133.9 (d, ⁴J_{4,p} = 2.3 Hz, C(4)), 129.1 (d, ³J_{5,p} = 13.8 Hz, C(5)), 128.7 (d, ³J_{3,p} = 13.5 Hz, C(3)), 127.4 (d, ¹J_{1,p} = 184.6 Hz, C(1)), 62.7 (d, ²J = 5.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 52.9 (s, CO(OCH₃)), 52.8 (s, CO(OCH₃)), 16.2 (d, ³J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 15.06.

HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₄H₁₉O₇PNa: 353.0766, Found: 353.0752 (100).

3-phosphonic-1,2-dimethylester-phthalic acid (11a)

A solution of **10a** (61.5 mg, 0.19 mmol), trimethylsilyl bromide (76 μL, 88.4 mg, 0.58 mmol) and anhydrous acetonitrile (1.8 mL) is stirred at reflux. The ethyl bromide by-product, the excess of trimethylsilyl bromide and the solvent are evaporated under reduced pressure. The reaction mixture is then hydrolyzed with an excess of methanol (8 mL) at room temperature during 1h. The solvent is evaporated to afford **11a** as an orange oil (50.4 mg, 100%).

IR (ν, cm⁻¹): 3600-3100 (large band, m, OH), 2923 (m), 1771 (m, C=O), 1715 (s, C=O), 1580 (w, C=C), 1454 (m, C=C), 1286 (s), 1142 (m, P=O), 1119 (m), 1013 (s, P-O), 927 (m, P-O), 768 (m), 698 (w).

¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ : . 8.12 (app. q, ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = ³J_{5,p} = 6.9 Hz, C(6)-H and C(4)-H, 2H), 7.65 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 7.7 Hz and ⁴J_{5,p} = 2.8 Hz, C(5)-H, 1H), 3.90 (d, ⁶J = 0.4 Hz, CO₂CH₃, 3H), 3.88 (d, ⁵J = 0.4 Hz, CO₂CH₃, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 170.4 (d, ³J = 5.3 Hz, C=O), 167.1 (s, C=O), 138.9 (d, ²J_{2,p} = 10.7 Hz, C(2)), 137.5 (d, ²J_{6,p} = 8.3 Hz, C(6)), 134.0 (d, ⁴J_{4,p} = 2.0 Hz, C(4)), 132.2 (d, ¹J_{1,p} = 183.2 Hz, C(1)), 130.4 (d, ³J_{5,p} = 13.6 Hz, C(5)), 130.0 (d, ³J_{3,p} = 13.1 Hz, C(3)), 53.4 (s, CO(OCH₃)), 53.2 (s, CO(OCH₃)), 16.2 (d, ³J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂).

³¹P NMR (202 MHz, MeOD) δ : 12.07.

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ : 8.07 (d, ₃J_{4,5} = 7.8 Hz, C(4)-H, 1H), 8.01 (dd, ₃J_{6,7} = 13.5 Hz and ₃J_{5,6} = 7.7 Hz, C(6)-H, 1H), 7.58 (td, ₃J_{4,5} = ₃J_{5,6} = 7.8 Hz and ₄J_{5,6} = 2.8 Hz, C(5)-H, 1H).
¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ : 173.0 (d, ₃J = 5.3 Hz, C=O), 168.8 (d, ₄J = 2.3 Hz, C=O), 136.9 (d, ₂J_{2,3} = 10.7 Hz, C(2)), 136.6 (d, ₂J_{6,7} = 8.7 Hz, C(6)), 133.5 (d, ₄J_{4,5} = 2.4 Hz, C(4)), 129.9 (d, ₃J_{5,6} = 13.5 Hz, C(5)), 130.0 (d, ₁J_{1,2} = 179.7 Hz, C(1)), 128.0 (d, ₃J_{3,4} = 12.8 Hz, C(3)).
³¹P NMR (202 MHz, D₂O) δ : 11.64.
 HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₈H₇O₇PNa: 268.9827, Found : 268.9840 (100); [M+H]: 246.0730 (15).

SI for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synlett> : experimental protocols and spectroscopic analyses of compounds **1**, **5**, **7**, **9b**, **10b**, **11b**.

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S.-FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the ARC program (Action de Recherche Conçrte) number 08/13-009.

A solution of aromatic cycloadduct **10b** (96.9 mg, 0.29 mmol) and bromhydric acid (48% in water) (6 mL, large excess) is stirred overnight at reflux. The excess of bromhydric acid is evaporated under reduced pressure (bath: 90°C) to afford **12** as a brown oil (71.4 mg, 100%).

IR (ν , cm^{-1}): 3686-2737 (large band, s, OH), 1697 (s, C=O), 1637 (s, C=O), 1455 (w, C=C), 1400 (m), 1286 (m, P=O), 1155 (m, P-O), 1004 (m), 941 (w) 770 (w).

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ : 8.07 (d, ³J_{4,5} = 7.8 Hz, C(4)-H, 1H), 8.01 (dd, ³J_{6,p} = 13.5 Hz and ³J_{5,6} = 7.7 Hz, C(6)-H, 1H), 7.58 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 7.8 Hz and ⁴J_{5,p} = 2.8 Hz, C(5)-H, 1H).

¹³C NMR (125 MHz, D₂O) δ : 173.0 (d, ³J = 5.3 Hz, C=O), 168.8 (d, ⁴J = 2.3 Hz, C=O), 136.9 (d, ²J_{2,p} = 10.7 Hz, C(2)), 136.6 (d, ²J_{6,p} = 8.7 Hz, C(6)), 133.5 (d, ⁴J_{4,p} = 2.4 Hz, C(4)), 129.9 (d, ³J_{5,p} = 13.5 Hz, C(5)), 130.0 (d, ¹J_{1,p} = 179.7 Hz, C(1)), 128.0 (d, ³J_{3,p} = 12.8 Hz, C(3)).

 ^{31}P NMR (202 MHz, D_2O) δ : 11.64.

HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $C_8H_7O_7PNa$: 268.9827, Found : 268.9840 (100); [M+H]: 246.0730 (15).

SI for this article is available online at <http://www.thieme-connect.com/ejournals/toc/synlett> : experimental protocols and spectroscopic analyses of compounds **1**, **5**, **7**, **9b**, **10b**, **11b**.

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S. – FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009.

References

- (Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffres romains pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)
- [I] (a) Fu, P.P.; Harvey, R.G. *Chem. Rev.* **1978**, 78, 317-361. (b) Haines, A.H. in *Methods of the Oxidation of Organic Compounds*, 2 vols., Academic Press, New York, **1985**, p 16-22 and p 217-222. (c) House, H.O. in *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed, W.A. Benjamin, New York **1972**, p 34-44. (d) Valenta, Z. in Bentley, K.W.; Kirby, G.W. *Elucidation of chemical structures by physical and chemical methods*, vol 4, Weissbergere, *techniques of chemistry*, 2nd ed, Wiley, New York, **1973**, p1-76.
- [II] Rylander, P.N. *Organic synthesis with Noble Metal Catalysts*, Academic Press, New York, **1973**, p1-59.
- [III] (a) Braude, E.A.; Linstead, R.P.; Mitchell, P.W.D. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3578-3584. (b) Braude, E.A.; Linstead, R.P.; Woolridge, K.R.H. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3586-3594.
- [IV] (a) Silverwood, H.A.; Orchin, M. *J. Org. Chem. Soc.* **1962**, 3401-3405. (b) House, W.T.; Orchin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 639-642. (c) Pryor, W. *Mechanisms of sulphur reactions*, McGraw-Hill Ed., New-York, **1962**.
- [V] (a) Clar, E.; John, F. *Ber.* **1930**, 63, 2967. (b) Walker, D. Hiebert, J.D. *Chem. Rev.* **1967**, 67, 153-195. (c) Turner, A.B. in Prizy, J.S. *Synthetic Reagents*, vol 3, Wiley, New York, **1977**, p 193-225. (d) Jackman, L.M. *Adv. Org. Chem.* **1960**, 2, 329-366.
- [VI] Braude, E.A.; Linstead, R.P.; Mitchell, P.W.D. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3548-3563.
- [VII] (a) Bonthron, W.; Reid, D.H. *J. Chem Soc.* **1959**, 2773. (b) Fu, P.P.; Harvey, R.G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3217.
- [VIII] (a) Harvey, R.G.; Nazareno, L.; Cho, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2376. (b) Harvey, R.G.; Cho, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2434.

References

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffres romains pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

- [I] (a) Fu, P.P.; Harvey, R.G. *Chem. Rev.* **1978**, 78, 317-361. (b) Haines, A.H. in *Methods of the Oxidation of Organic Compounds*, 2 vols., Academic Press, New York, **1985**, p 16-22 and p 217-222. (c) House, H.O. in *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed, W.A. Benjamin, New York **1972**, p 34-44. (d) Valenta, Z. in Bentley, K.W.; Kirby, G.W. *Elucidation of chemical structures by physical and chemical methods*, vol 4, Weissbergere, *techniques of chemistry*, 2nd ed, Wiley, New York, **1973**, p1-76.
- [II] Rylander, P.N. *Organic synthesis with Noble Metal Catalysts*, Academic Press, New York, **1973**, p1-59.
- [III] (a) Braude, E.A.; Linstead, R.P.; Mitchell, P.W.D. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3578-3584. (b) Braude, E.A.; Linstead, R.P.; Woolridge, K.R.H. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3586-3594.
- [IV] (a) Silverwood, H.A.; Orchin, M. *J. Org. Chem. Soc.* **1962**, 3401-3405. (b) House, W.T.; Orchin, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 639-642. (c) Pryor, W. *Mechanisms of sulphur reactions*, McGraw-Hill Ed., New-York, **1962**.
- [V] (a) Clar, E.; John, F. *Ber.* **1930**, 63, 2967. (b) Walker, D. Hiebert, J.D. *Chem. Rev.* **1967**, 67, 153-195. (c) Turner, A.B. in Prizy, J.S. *Synthetic Reagents*, vol 3, Wiley, New York, **1977**, p 193-225. (d) Jackman, L.M. *Adv. Org. Chem.* **1960**, 2, 329-366.
- [VI] Braude, E.A.; Linstead, R.P.; Mitchell, P.W.D. *J. Chem. Soc.* **1954**, 3548-3563.
- [VII] (a) Bonthron, W.; Reid, D.H. *J. Chem Soc.* **1959**, 2773. (b) Fu, P.P.; Harvey, R.G. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 3217.
- [VIII] (a) Harvey, R.G.; Nazareno, L.; Cho, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2376. (b) Harvey, R.G.; Cho, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2434.

Chapitre V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents diénophiles carbonés et séquences {Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionnalisation}

- [IX] (a) Harvey, R.G.; Fu, P.P. *Polycyclic hydrocarbons and Cancer: Chemistry, Molecular Biology and Environment*, Gelboin, H.V.; T'so, P.O.P.; Eds., Academic Press, New York, **1978**. (b) Yagi, H.; Jerina, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3185.
- [X] (a) Scholl, R.; Seer, C. *Chem. Ber.* **1922**, 55, 330-341. (b) Holmes, J.; Pettit, R. *J. Org. Chem* **1963**, 28, 1695. (c) Leffingwell, J.C.; Bluhm, H.J. *Chem. Commun.* **1969**, 1151-1152.
- [XI] (a) Brown, P.M.; Thompson, R.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1966**, 997. (b) Gago, D.J.P.; d'A. Rocha Gonsalves, A.M.; Johnstone, R.A.W.; McCarron, M.; Varejão, J.M.T.B. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 565-574.
- [XII] Tverdome, S.N.; Dogadina, A.V.; Ionin B.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 6, 885-894.
- [XIII] Daniewski, W.M.; Griffin, C.E. *J. Org. Chem.* **1966**, 3236-3241.
- [XIV] (a) Bergmann, E.; Halskelberg, L.; Bergmann, F. *J. Org. Chem.* **1942**, 3, 303-306. (b) Bergmann, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 176-177.
- [XV] Ingold, C. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2 ed Cornell University Press, Ithaca, New York, **1969**, 457-463.
- [XVI] (a) Ho, T.-L.; Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 774-775. (b) Jung, M.F.; Lyster, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 968-969. (c) Olah, G.A., Husain, A.; Singh, B.P.; Mehrota, A.M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3667-3672.
- [XVII] McKenna, C. E.; Higa, M. T.; Cheung, N. H.; McKenna, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [1] (a) Nagarajan, R.; Pratt, R.F. *Biochemistry* **2004**, 43, 9664-9673. (b) Stankovic, C.J.; Surendran, N.; Lunney, E.A.; Plummer, MS.; Para, K.S.; Shahripour, A.S.; Fergus, J.H.; Marks, J.S.; Herrera, R.; Hubbell, S.E.; Humblet, C.; Saltiel, A.R.; Stewart, B.H.; Sawyer, T.K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 14, 1909-1914. (c) Ma, D.; Zhu, W. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 348-350. (d) Thurieau, C.; Simonet, S.; Paladino, J.; Prost, J.-F.; Verbeuren, T. ; Fauchère, J.-L. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 625-629.

- [IX] (a) Harvey, R.G.; Fu, P.P. *Polycyclic hydrocarbons and Cancer: Chemistry, Molecular Biology and Environment*, Gelboin, H.V.; T'so, P.O.P.; Eds., Academic Press, New York, **1978**. (b) Yagi, H.; Jerina, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 3185.
- [X] (a) Scholl, R.; Seer, C. *Chem. Ber.* **1922**, 55, 330-341. (b) Holmes, J.; Pettit, R. *J. Org. Chem* **1963**, 28, 1695. (c) Leffingwell, J.C.; Bluhm, H.J. *Chem. Commun.* **1969**, 1151-1152.
- [XI] (a) Brown, P.M.; Thompson, R.H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1966**, 997. (b) Gago, D.J.P.; d'A. Rocha Gonsalves, A.M.; Johnstone, R.A.W.; McCarron, M.; Varejão, J.M.T.B. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 565-574.
- [XII] Tverdome, S.N.; Dogadina, A.V.; Ionin B.I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 6, 885-894.
- [XIII] Daniewski, W.M.; Griffin, C.E. *J. Org. Chem.* **1966**, 3236-3241.
- [XIV] (a) Bergmann, E.; Halskelberg, L.; Bergmann, F. *J. Org. Chem.* **1942**, 3, 303-306. (b) Bergmann, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1942**, 64, 176-177.
- [XV] Ingold, C. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2 ed Cornell University Press, Ithaca, New York, **1969**, 457-463.
- [XVI] (a) Ho, T.-L.; Olah, G.A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 774-775. (b) Jung, M.F.; Lyster, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 968-969. (c) Olah, G.A., Husain, A.; Singh, B.P.; Mehrota, A.M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3667-3672.
- [XVII] McKenna, C. E.; Higa, M. T.; Cheung, N. H.; McKenna, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [1] (a) Nagarajan, R.; Pratt, R.F. *Biochemistry* **2004**, 43, 9664-9673. (b) Stankovic, C.J.; Surendran, N.; Lunney, E.A.; Plummer, MS.; Para, K.S.; Shahripour, A.S.; Fergus, J.H.; Marks, J.S.; Herrera, R.; Hubbell, S.E.; Humblet, C.; Saltiel, A.R.; Stewart, B.H.; Sawyer, T.K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 14, 1909-1914. (c) Ma, D.; Zhu, W. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 348-350. (d) Thurieau, C.; Simonet, S.; Paladino, J.; Prost, J.-F.; Verbeuren, T. ; Fauchère, J.-L. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 625-629.

- Chapitre V – Réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène avec différents diénophiles carbonés et séquences {Réaction de Diels Alder / Aromatisation / Fonctionnalisation}
- [2] (a) Bock, T.; Moehwald, H.; Muelhaupt, R. *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 1324-1340. (b) Consiglio, G.A.; Failla, S.; Finocchiaro, P.; Siracusa, V. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 2561-2569. (c) Onouchi, H.; Miyagawa, T.; Furuko, A.; Maeda, K.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2960-2965. (d) Allcock, H.R.; Hofmann, M.A.; Ambler, C.M.; Morford R.V. *Macromolecules* **2002**, *35*, 3484-3489.
- [3] (a) Chandrasekhar, V.; Sasikumar, P.; Senapati, T.; Dey, A. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 2920-2928. (b) Ouellett, W.; Wang, G.; Liu, X.; Yee, G.T.; O'Connor, C.J.; Zubieta, J. *Inorg.Chem.* **2009**, *48*, 953-963. (c) Latham, K.; Coyle, A.M.; Rix, C.J.; Fowless, A.; White, J.M. *Polyhedron* **2007**, *26*, 222-236. (d) Zakeeruddin, S.M.; Nazeeruddin, M.K.; Pechy, P.; Rotzinger, F.P.; Humphry-Baker, R.; Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M.; Shklover, V.; Haibach, T. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5937-5846.
- [4] Bhattachary, A.K.; Thyarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430.
- [5] (a) Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andriolletti, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041-2075. (b) Kohler, M.C.; Sokol, J.G.; Stockland Jr; R.A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 457-459. (c) Goosen, L.J.; Dezfali, M.K. *Synlett* **2005**, 445-448.
- [6] Kagayama, T.; Nakano, A.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 407-409.
- [7] Jiao, X.-Y.; Bentrude, W.G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3303-3306.
- [8] Defacqz, N.; de Bueger, B.; Touillaux, R.; Cordi, A.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **1999**, 1368-1372.
- [9] (a) Bruyneel, F.; D'Auria, L.; Payen, O.; Courtoy, P.J.; Marchand-Brynaert, J. *ChemBiochem.* **2010**, *11*, 1451-1457. (b) Lagadic, E.; Garcia, Y.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 93-98.
- [10] (a) Jayasundera, K.P.; Watson, A.J.; Taylor, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4311-4313. (b) Taylor, C.M.; Watson, A.J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 623-636.
- [11] (a) Monbaliu, J.-C.; Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Targets in Heterocyclic Systems* (Attanasi, O.A.; Spinelli, D.; Eds) **2004**, *8*, 623-636.

- [2] (a) Bock, T.; Moehwald, H.; Muelhaupt, R. *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 1324-1340. (b) Consiglio, G.A.; Failla, S.; Finocchiaro, P.; Siracusa, V. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 2561-2569. (c) Onouchi, H.; Miyagawa, T.; Furuko, A.; Maeda, K.; Yashima, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2960-2965. (d) Allcock, H.R.; Hofmann, M.A.; Ambler, C.M.; Morford R.V. *Macromolecules* **2002**, *35*, 3484-3489.
- [3] (a) Chandrasekhar, V.; Sasikumar, P.; Senapati, T.; Dey, A. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 2920-2928. (b) Ouellett, W.; Wang, G.; Liu, X.; Yee, G.T.; O'Connor, C.J.; Zubieta, J. *Inorg.Chem.* **2009**, *48*, 953-963. (c) Latham, K.; Coyle, A.M.; Rix, C.J.; Fowless, A.; White, J.M. *Polyhedron* **2007**, *26*, 222-236. (d) Zakeeruddin, S.M.; Nazeeruddin, M.K.; Pechy, P.; Rotzinger, F.P.; Humphry-Baker, R.; Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M.; Shklover, V.; Haibach, T. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5937-5846.
- [4] Bhattachary, A.K.; Thyarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430.
- [5] (a) Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andriolletti, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2041-2075. (b) Kohler, M.C.; Sokol, J.G.; Stockland Jr; R.A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 457-459. (c) Goosen, L.J.; Dezfali, M.K. *Synlett* **2005**, 445-448.
- [6] Kagayama, T.; Nakano, A.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 407-409.
- [7] Jiao, X.-Y.; Bentrude, W.G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3303-3306.
- [8] Defacqz, N.; de Bueger, B.; Touillaux, R.; Cordi, A.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **1999**, 1368-1372.
- [9] (a) Bruyneel, F.; D'Auria, L.; Payen, O.; Courtoy, P.J.; Marchand-Brynaert, J. *ChemBiochem.* **2010**, *11*, 1451-1457. (b) Lagadic, E.; Garcia, Y.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2012**, *44*, 93-98.
- [10] (a) Jayasundera, K.P.; Watson, A.J.; Taylor, C.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4311-4313. (b) Taylor, C.M.; Watson, A.J. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 623-636.
- [11] (a) Monbaliu, J.-C.; Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Targets in Heterocyclic Systems* (Attanasi, O.A.; Spinelli, D.; Eds)

- 2010**, 14, 49-79. (b) Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5478-5486. (c) Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140-5144.
- [12] Griffin, C.E.; Daniewski, W.M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691-1693.
- [13] (a) Monbaliu, J.-C.; Cukalovic, A.; Marchand-Brynaert, J.; Stevens, C.V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5830-5833. (b) Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1052-1055. (c) Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 11, 1876-1880.
- [14] Principato, B.; Maffei, M.; Siv, C.; Buono, G.; Peiffer, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2087-2096.
- [15] Vanden Eyden, J.-J.; D'Orazio, R.; Van Haverbeke, Y. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2479-2484.
- [16] Suzuki, H.; Nomura, M.; Tokunaga, K.; Hashiba, I.; Nissan Chem. Ind. Ltd **1999**; Patent US5880309A1, *Chem. Abstr.* **1998**, 129, 149095.
- [17] Odorisio, P.; Andrews, S.; Thompson, T.F.; Wu, S.; Thanki, P.; Rane, D.M.; Joseph, D.; Wang, J.; Ciba Corp.; Patent WO 2009121796A1, **2009**; *Chem. Abstr.* **2009**, 151, 426211.

- [17] D.M.; Joseph, D.; Wang, J.; Ciba Corp.; Patent WO 2009121796A1, **2009**; *Chem. Abstr.* **2009**, 151, 426211.
- [17] Odorisio, P.; Andrews, S.; Thompson, T.F.; Wu, S.; Thanki, P.; Rane, D.M.; Joseph, D.; Wang, J.; Ciba Corp.; Patent US5880309A1, *Chem. Abstr.* **1998**, 129, 149095.
- [16] Suzuki, H.; Nomura, M.; Tokunaga, K.; Hashiba, I.; Nissan Chem. Ind. Ltd **1999**; Patent US5880309A1, *Chem. Abstr.* **1998**, 129, 149095.
- [15] Vanden Eyden, J.-J.; D'Orazio, R.; Van Haverbeke, Y. *Tetrahedron* **1994**, 50, 2479-2484.
- [14] Principato, B.; Maffei, M.; Siv, C.; Buono, G.; Peiffer, G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 2087-2096.
- [13] (a) Monbaliu, J.-C.; Cukalovic, A.; Marchand-Brynaert, J.; Stevens, C.V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5830-5833. (b) Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1052-1055. (c) Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 11, 1876-1880.
- [12] Griffin, C.E.; Daniewski, W.M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691-1693.
- [12] Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140-5144.
- Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Elias, B.; Villemin, E.; (c) **2010**, 75, 5478-5486. (c) *J. Org. Chem.* **2010**, 14, 49-79. (b) Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J.

CHAPITRE VI :

**REACTION DE DIELS-ALDER ENTRE LE 1-
PHOSPHONO-1,3-BUTADIENE ET DES
DIENOPHILES CARBONES :**

**VERS DE NOUVEAUX LIGANDS
AVEC STRUCTURE DEMI-CAGE**

CHAPITRE VI :

**REACTION DE DIELS-ALDER ENTRE LE 1-
PHOSPHONO-1,3-BUTADIENE ET DES
DIENOPHILES CARBONES :**

**VERS DE NOUVEAUX LIGANDS
AVEC STRUCTURE DEMI-CAGE**

VI.1 Avant propos

Il a été montré précédemment que le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle présente une meilleure réactivité avec des hétérodiénophiles tels que les composés diaza ou nitroso (*cf.* Chapitre IV). Cependant des cycloadduits avec une jonction de cycle carbonée peuvent être obtenus par réaction de Diels-Alder entre ce dernier diène et certains diénophiles carbonés comportant une double liaison C=C fortement appauvrie en électrons.

VI.2 Principaux thèmes abordés dans la communication

Dans la réaction de Diels-Alder avec le diène **1**, la réactivité des diénophiles dérivés de la *N*-maléimide et de leurs analogues diaza a été comparée. La communication est centrée autour de l'analyse et de l'étude structurale de ces nouveaux cycloadduits bicycliques. Les propriétés complexantes de ces molécules bicycliques en présence de métaux divalents ou trivalents sont mises en évidence par la spectroscopie HRMS en mode ESI.

VI.3 Communication

Cette communication a été publiée dans *Tetrahedron Letters*, **2011**, volume 52, p 5140-5144.

Title Novel phosphonated bicyclic frameworks from Diels–Alder reaction as chelating agents of di- and trivalent metal cations

Authors Elise Villemin ^a, Benjamin Elias ^a, Raphaël Robiette ^a, Koen Robeyns ^a, Marie-France Herent ^b, Jean-Louis Habib-Jiwan ^b, Jacqueline Marchand-Brynaert ^{a,*}

Affiliations

^a Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Université Catholique de Louvain, Bâtiment Lavoisier, Place Louis Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

VI.1 Avant propos

Il a été montré précédemment que le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle présente une meilleure réactivité avec des hétérodiénophiles tels que les composés diaza ou nitroso (*cf.* Chapitre IV). Cependant des cycloadduits avec une jonction de cycle carbonée peuvent être obtenus par réaction de Diels-Alder entre ce dernier diène et certains diénophiles carbonés comportant une double liaison C=C fortement appauvrie en électrons.

VI.2 Principaux thèmes abordés dans la communication

Dans la réaction de Diels-Alder avec le diène **1**, la réactivité des diénophiles dérivés de la *N*-maléimide et de leurs analogues diaza a été comparée. La communication est centrée autour de l'analyse et de l'étude structurale de ces nouveaux cycloadduits bicycliques. Les propriétés complexantes de ces molécules bicycliques en présence de métaux divalents ou trivalents sont mises en évidence par la spectroscopie HRMS en mode ESI.

VI.3 Communication

Cette communication a été publiée dans *Tetrahedron Letters*, **2011**, volume 52, p 5140-5144.

Title Novel phosphonated bicyclic frameworks from Diels–Alder reaction as chelating agents of di- and trivalent metal cations

Authors Elise Villemin ^a, Benjamin Elias ^a, Raphaël Robiette ^a, Koen Robeyns ^a, Marie-France Herent ^b, Jean-Louis Habib-Jiwan ^b, Jacqueline Marchand-Brynaert ^{a,*}

Affiliations

^a Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Université Catholique de Louvain, Bâtiment Lavoisier, Place Louis Pasteur 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

^b Louvain Drug Research Institute (LDRI), Université Catholique de Louvain, Avenue Mounier 73, B-1200 Bruxelles, Belgium

*Auteur de correspondance. : e-mail:jacqueline.marchand@uclouvain.be

Abstract

The synthesis of novel [4+2] cycloadducts by Diels–Alder (DA) reaction between diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and cyclic C=C and N=N dienophiles, such as maleimide and 1,2,4-triazole-3,5-dione derivatives, is described. These phosphonated bicyclic frameworks feature a cage shape enabling metal chelation. Indeed, stable complexes were formed in solution with M^{2+} and M^{3+} metal cations, as evidenced by HRMS in the ESI mode (electrospray ionization). $L_1:M$ (one ligand–one metal) and $L_2:M$ (two ligands–one metal) complexes were identified depending on the nature of the cation.

Keywords Diels–Alder reaction, Hetero Diels–Alder reaction, 1-Phosphono-1,3-butadiene, Phosphonated ligands, Metal complexes, ESI-mass spectrometry

Introduction

Phosphonated compounds are widely described in the literature as chelating agents for different metals.¹ In most cases, only phosphonic acids are considered.² Neutral phosphonate alkyl esters are however also able to form complexes. They are used as ancillary functions on macrocyclic ligands,³ or incorporated as a-, b- or c-substituents on carbonyl derivatives to make small bidentate chelating agents, such as **A**, **B** and **C** (**Fig. 1**).⁴ Recently, diethyl (phthalimidomethyl) phosphonate (DPIP) was shown to bind lanthanide cations with a stronger affinity than diethyl (2-oxopropyl)phosphonate (OPP).^{4c} Interestingly, the chelating motif of DPIP can be recognized in the (bi)cyclic framework **D** (**Fig. 1**) which could be accessible via the [4+2] cycloaddition strategy (Diels–Alder reaction, DA and hetero- Diels–Alder reaction, HDA) that we elaborated a few years ago for the preparation of various aminophosphonic derivatives.⁵

Although the DA/HDA reactions of carboxylated dienes are extensively studied to generate functionalized six-membered (hetero) cyclic

Phosphonated compounds are widely described in the literature as chelating agents for different metals.¹ In most cases, only phosphonic acids are considered.² Neutral phosphonate alkyl esters are however also able to form complexes. They are used as ancillary functions on macrocyclic ligands,³ or incorporated as a-, b- or c-substituents on carbonyl derivatives to make small bidentate chelating agents, such as **A**, **B** and **C** (**Fig. 1**).⁴ Recently, diethyl (phthalimidomethyl) phosphonate (DPIP) was shown to bind lanthanide cations with a stronger affinity than diethyl (2-oxopropyl)phosphonate (OPP).^{4c} Interestingly, the chelating motif of DPIP can be recognized in the (bi)cyclic framework **D** (**Fig. 1**) which could be accessible via the [4+2] cycloaddition strategy (Diels–Alder reaction, DA and hetero- Diels–Alder reaction, HDA) that we elaborated a few years ago for the preparation of various aminophosphonic derivatives.⁵

Although the DA/HDA reactions of carboxylated dienes are extensively studied to generate functionalized six-membered (hetero) cyclic

Introduction

Keywords Diels–Alder reaction, Hetero Diels–Alder reaction, 1-Phosphono-1,3-butadiene, Phosphonated ligands, Metal complexes, ESI-mass spectrometry

cation.

The synthesis of novel [4+2] cycloadducts by Diels–Alder (DA) reaction between diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and cyclic C=C and N=N dienophiles, such as maleimide and 1,2,4-triazole-3,5-dione derivatives, is described. These phosphonated bicyclic frameworks feature a cage shape enabling metal chelation. Indeed, stable complexes were formed in solution with M^{2+} and M^{3+} metal cations, as evidenced by HRMS in the ESI mode (electrospray ionization). $L_1:M$ (one ligand–one metal) and $L_2:M$ (two ligands–one metal) complexes were identified depending on the nature of the

Abstract

^b Louvain Drug Research Institute (LDRI), Université Catholique de Louvain, Avenue Mounier 73, B-1200 Bruxelles, Belgium

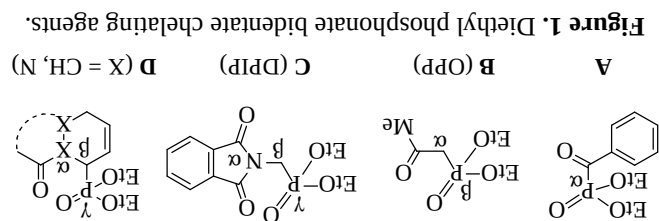
*Auteur de correspondance. : e-mail:jacqueline.marchand@uclouvain.be

Diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1**) was obtained from 1,4-*trans*-dichlorobutene according to a known procedure.⁹ This diene was previously

Synthesis and characterization of the cycloadducts

Results and discussion

In this Letter, we report on the DA and HDA reactions of **1** with *N*-maleimide derivatives or cyclic azo compounds, respectively. The resulting bicyclic cycloadducts have been fully characterized and tested for their chelating properties of bi- and trivalent metal cations in solution, using high resolution mass spectrometry (HRMS) in the electrospray ionization (ESI) mode as an analytical tool.⁸ As evidenced by X-ray crystallography data and theoretical investigations, the phosphonated ligands presented in this study display specific structural features that enable the metal chelation.



molecules with a cage shape.

phosphonate group in the relative *endo*-configuration, endowing the more reactive and should lead in principle to cis-fused bicycles with the explored; however such configurationally cis-fixed dienophiles should be azodicarboxylates.^{5c} Cycloadditions with cyclic partners have not been tetraacyanoethylene,^{5b} acylnitroso derivatives,^{5c} and dialkyl case of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1**) which reacts well with reactive dienophiles (dienes). We successfully illustrated this strategy in the cycloadditions.⁷ A way to overcome the low reactivity of phosphono dienes (dienophiles) in the DA/HDA reactions is to allow them to react with highly butadienyl moieties, and thus brings about a poor activation for [4+2] substituted dienophiles with neutral organic patterns, such as vinyl and phosphonated dienes are much less developed. Indeed, the phosphonate substituent interacts weakly with neutral organic patterns, such as vinyl and compounds, with high regio- and stereocontrol,⁶ similar reactions of the

Chapitre VI – Réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène et des diénophiles carbonés : vers de nouveaux ligands avec structure « demi-cage »

compounds, with high regio- and stereocontrol,⁶ similar reactions of the phosphonated dienes are much less developed. Indeed, the phosphonate substituent interacts weakly with neutral organic patterns, such as vinyl and butadienyl moieties, and thus brings about a poor activation for [4+2] cycloadditions.⁷ A way to overcome the low reactivity of phosphono dienes (dienophiles) in the DA/HDA reactions is to allow them to react with highly reactive dienophiles (dienes). We successfully illustrated this strategy in the case of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1**) which reacts well with tetracyanoethylene,^{5b} acylnitroso derivatives,^{5c} and dialkyl azodicarboxylates.^{5e} Cycloadditions with cyclic partners have not been explored; however such configurationally cis-fixed dienophiles should be more reactive and should lead in principle to cis-fused bicycles with the phosphonate group in the relative *endo*-configuration, endowing the molecules with a cage shape.

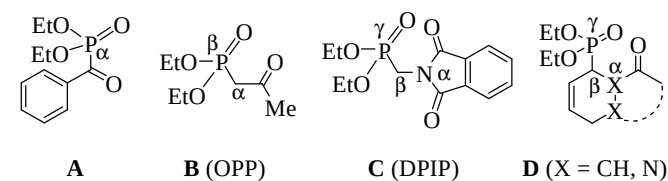


Figure 1. Diethyl phosphonate bidentate chelating agents.

In this Letter, we report on the DA and HDA reactions of **1** with *N*-maleimide derivatives or cyclic azo compounds, respectively. The resulting bicyclic cycloadducts have been fully characterized and tested for their chelating properties of bi- and trivalent metal cations in solution, using high resolution mass spectrometry (HRMS) in the electrospray ionization (ESI) mode as an analytical tool.⁸ As evidenced by X-ray crystallography data and theoretical investigations, the phosphonated ligands presented in this study display specific structural features that enable the metal chelation.

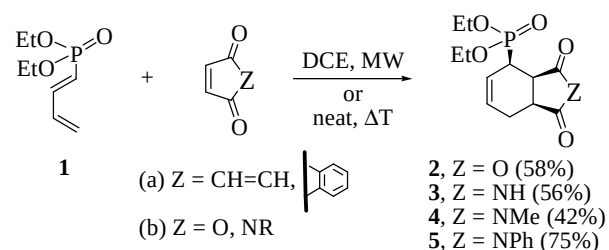
Results and discussion

Synthesis and characterization of the cycloadducts

Diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1**) was obtained from 1,4-*trans*-dichlorobutene according to a known procedure.⁹ This diene was previously

shown to react exclusively with highly activated aliphatic dienophiles and to produce low yields of cycloadducts. Recent improvement using microwave (MW) activation provided a significant increase of yields.⁵

In the present case, we tested the reactivity of a series of commercially available cyclic C=C dienophiles, activated with electron-withdrawing groups (EWG), under classical heating or MW activation in dichloroethane solution (DCE) or without solvent (neat). Equimolar amounts of diene **1** and dienophiles were used and the conversion was followed by ³¹P NMR and ¹H NMR using the dienyl protons as internal reference. 1,4-Benzoquinone and naphtho-1,4-quinone (dienophiles (a) in **Scheme 1**) gave only traces of cycloadducts (<10%), while maleic anhydride, maleimide, *N*-methyl-, and *N*-phenyl-maleimides reacted well to furnish the corresponding bicycles **2–5** in 42–75% isolated yields (**Scheme 1**).¹⁰

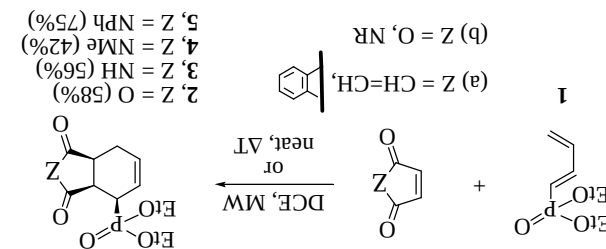


Scheme 1. DA reaction of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1**) with cyclic dienophiles.

Pyridazine-3,6-dione and phthalazine-1,4-dione (N=N dienophiles (a) in **Scheme 2**) were prepared by the oxidation of diaza precursors with lead tetraacetate¹¹ and directly engaged in the reaction with **1** at low temperature. The first heterodienophile failed to give a cycloadduct (because it rapidly polymerized), but the latter could be trapped by the diene at 0 °C and led to the hetero- bicycle **6** in 38% yield after chromatography. 4-Methyl- and 4- phenyl-1,2,3-triazole-3,5-diones (commercially available N=N dienophiles (b)) reacted also to furnish cycloadducts **7** and **8**, respectively, in 75% and 83% yields after purification.¹² It is worth mentioning that these cycloadducts with N–N cyclic junction are preferably obtained under MW conditions, whereas the previous compounds with C–C cyclic junction are prepared upon heating the partners without a solvent.

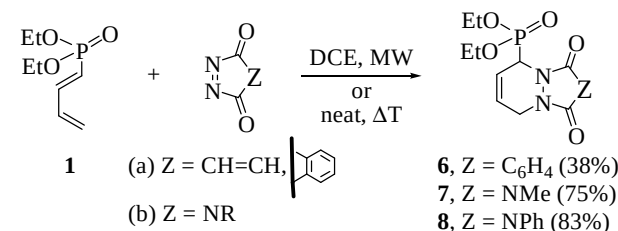
Pyridazine-3,6-dione and phthalazine-1,4-dione (N=N dienophiles (a) in **Scheme 2**) were prepared by the oxidation of diaza precursors with lead tetraacetate¹¹ and directly engaged in the reaction with **1** at low temperature. The first heterodienophile failed to give a cycloadduct (because it rapidly polymerized), but the latter could be trapped by the diene at 0 °C and led to the hetero- bicycle **6** in 38% yield after chromatography. 4-Methyl- and 4- phenyl-1,2,3-triazole-3,5-diones (commercially available N=N dienophiles (b)) reacted also to furnish cycloadducts **7** and **8**, respectively, in 75% and 83% yields after purification.¹² It is worth mentioning that these cycloadducts with N–N cyclic junction are preferably obtained under MW conditions, whereas the previous compounds with C–C cyclic junction are prepared upon heating the partners without a solvent.

Scheme 1. DA reaction of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1**) with cyclic dienophiles.



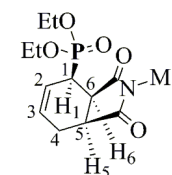
In the present case, we tested the reactivity of a series of commercially available cyclic C=C dienophiles, activated with electron-withdrawing groups (EWG), under classical heating or MW activation in dichloroethane solution (DCE) or without solvent (neat). Equimolar amounts of diene **1** and dienophiles were used and the conversion was followed by ³¹P NMR and ¹H NMR using the dienyl protons as internal reference. 1,4-Benzoquinone and naphtho-1,4-quinone (dienophiles (a) in **Scheme 1**) gave only traces of cycloadducts (<10%), while maleic anhydride, maleimide, *N*-methyl-, and *N*-phenyl-maleimides reacted well to furnish the corresponding bicycles **2–5** in 42–75% isolated yields (**Scheme 1**).¹⁰

Indeed, in this case, only slight microwave activation was observed (decrease of reaction time by a factor of 2).



Scheme 2. HDA reaction of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1**) with cyclic azo dienophiles.

The novel compounds **2–8** have been unambiguously characterized using ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR, IR and HRMS data (see Supplementary data). In particular, all the *cis* relative stereochemistry of the C–C fused bicycles **2–5** has been established on the basis of typical H, H and H, P coupling constants,¹³ as illustrated for compound **4** in **Figure 2**. The observation of a single peak in ^{31}P NMR (at 25.70 ppm) confirmed the complete selectivity of the [4+2] cycloaddition (*endo*- and *cis*-stereoselectivity). Only one compound (from the N–N fused bicycle series) could be crystallized for single crystal X-ray analysis. The 3D structure of compound **8** (**Fig. 3**)¹⁴ allowed measuring the pyramidalization degree of the nitrogen atoms at the bicyclic junction, using either the Bruton parameter (P)¹⁵ or the Woodward parameter (h)¹⁶ (see **Table 1**).

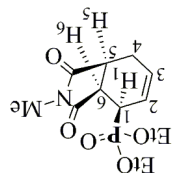


^3J (Hz)		Dihedral angle (°)	
H ₆ , P	22.1	H ₆ -C ₆ -C ₁ -P	131
H ₁ , H ₆	8.8	H ₁ -C ₁ -C ₆ -H ₆	30
H ₅ , H ₆	7.0	H ₅ -C ₅ -C ₆ -H ₆	43

Figure 2. Typical coupling constants of compound **4** and dihedral angles deduced from the related Karplus' curves.¹³

Figure 2. Typical coupling constants of compound **4** and dihedral angles deduced from the related Karplus' curves.¹³

^3J (Hz)		Dihedral angle (°)	
H ₆ , P	22.1	H ₆ -C ₆ -C ₁ -P	131
H ₁ , H ₆	8.8	H ₁ -C ₁ -C ₆ -H ₆	30
H ₅ , H ₆	7.0	H ₅ -C ₅ -C ₆ -H ₆	43



Scheme 2. HDA reaction of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1**) with cyclic azo dienophiles.

The novel compounds **2–8** have been unambiguously characterized using ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR, IR and HRMS data (see Supplementary data). In particular, all the *cis* relative stereochemistry of the C–C fused bicycles **2–5** has been established on the basis of typical H, H and H, P coupling constants,¹³ as illustrated for compound **4** in **Figure 2**. The observation of a single peak in ^{31}P NMR (at 25.70 ppm) confirmed the complete selectivity of the [4+2] cycloaddition (*endo*- and *cis*-stereoselectivity). Only one compound (from the N–N fused bicycle series) could be crystallized for single crystal X-ray analysis. The 3D structure of compound **8** (**Fig. 3**)¹⁴ allowed measuring the pyramidalization degree of the nitrogen atoms at the bicyclic junction, using either the Bruton parameter (P)¹⁵ or the Woodward parameter (h)¹⁶ (see **Table 1**).

Indeed, in this case, only slight microwave activation was observed (decrease of reaction time by a factor of 2).

Table 1. Shape of molecules from calculations and X-ray data

Entry ^a	X	h (Å) ^c									
		1-6-7	1-6-5	7-6-5	4-5-9	4-5-6	6-5-9	X ₆	X ₅	X ₆	X ₅
1	N (8)	120.7	111.1	107.1	125.5	113.4	108.9	21.10	12.20	0.384	0.288
2		120.27	114.85	107.66	126.43	117.10	110.02	17.23	6.45	0.345	0.208
3	C (5) ^d	113.02	116.75	104.80	114.27	115.15	104.59	25.99	25.43	0.457	0.464

The structure **8**, along with the *endo*- and *exo*-stereoisomers of structure **5**, has been fully optimized using the B3LYP hybrid density functional as implemented in the JAGUAR 7.5 program package.¹⁷ The optimized structures of the three compounds are depicted in **Figure 4**. In the case of *endo*-**5** and *exo*-**5**, the lowest energy conformer presents systematically the phosphonate group in a pseudo-axial position. For **8**, no pseudo-axial/pseudo-equatorial position could be defined. Interestingly, in all the cases, the low relative energy of the different conformers around the C–P bond (within 4–5 kcal mol⁻¹) indicated a rather facile rotation around this bond. The calculated structure *endo*-**5** in the pseudo-axial conformation is in excellent agreement with the NMR data. The cage shape of the potential ligands **5** and **8** has been estimated from their optimized structures and the X-ray data (when available). Results in **Table 1** clearly indicate that **5** (C–C bicyclic junction) is less flat than **8** (N–N bicyclic junction).

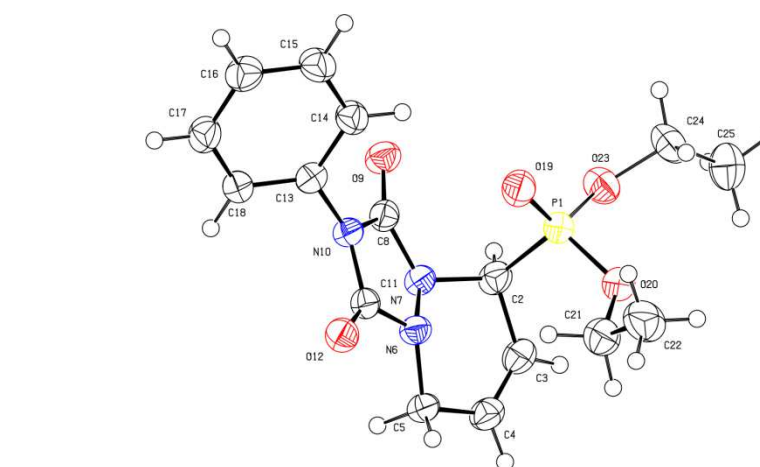


Figure 3. X-ray structure of compound **8** with displacement ellipsoids drawn at the 50% probability level.

The structure **8**, along with the *endo*- and *exo*-stereoisomers of structure **5**, has been fully optimized using the B3LYP hybrid density functional as implemented in the JAGUAR 7.5 program package.¹⁷ The optimized structures of the three compounds are depicted in **Figure 4**. In the case of *endo*-**5** and *exo*-**5**, the lowest energy conformer presents systematically the phosphonate group in a pseudo-axial position. For **8**, no pseudo-axial/pseudo-equatorial position could be defined. Interestingly, in all the cases, the low relative energy of the different conformers around the C–P bond (within 4–5 kcal mol⁻¹) indicated a rather facile rotation around this bond. The calculated structure *endo*-**5** in the pseudo-axial conformation is in excellent agreement with the NMR data. The cage shape of the potential ligands **5** and **8** has been estimated from their optimized structures and the X-ray data (when available). Results in **Table 1** clearly indicate that **5** (C–C bicyclic junction) is less flat than **8** (N–N bicyclic junction).

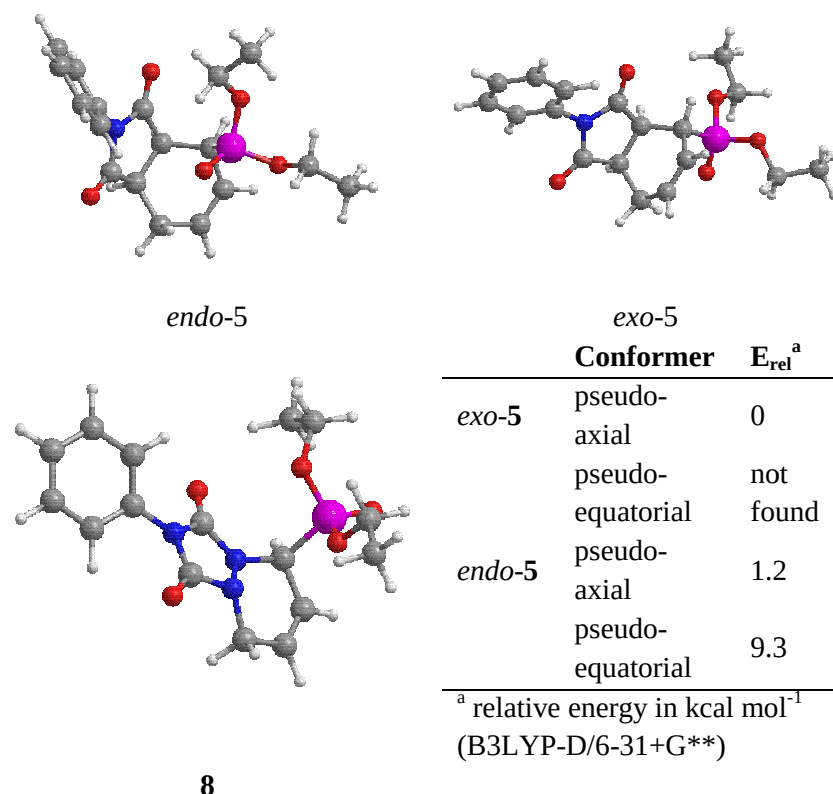


Figure 4. Optimized structures of compounds 5 and 8.

ESI-HRMS study of metal complexation

Using two representative ligands, namely **5** and **8**, we have looked for a complex formation in EtOH and CH₃CN using High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) coupled to Electrospray Ionization (ESI). ESI has been shown to be a very useful technique to study the formation of non-covalent complexes between organic ligands and metallic cations.⁸ This technique also allows for the stoichiometric determination of the complexes formed in the solution that is the number of ligands surrounding the metallic core. It should be mentioned that a careful tuning of the ESI parameters is required to avoid, on the one hand, the destruction of the complexes during the ionization process and the transfer into the gas phase and, on the other hand, the detection of adducts not present in the solution but formed in the

Using two representative ligands, namely **5** and **8**, we have looked for a complex formation in EtOH and CH₃CN using High Resolution Mass Spectrometry (HRMS) coupled to Electrospray Ionization (ESI). ESI has been shown to be a very useful technique to study the formation of non-covalent complexes between organic ligands and metallic cations.⁸ This technique also allows for the stoichiometric determination of the complexes formed in the solution that is the number of ligands surrounding the metallic core. It should be mentioned that a careful tuning of the ESI parameters is required to avoid, on the one hand, the destruction of the complexes during the ionization process and the transfer into the gas phase and, on the other hand, the detection of adducts not present in the solution but formed in the

ESI-HRMS study of metal complexation

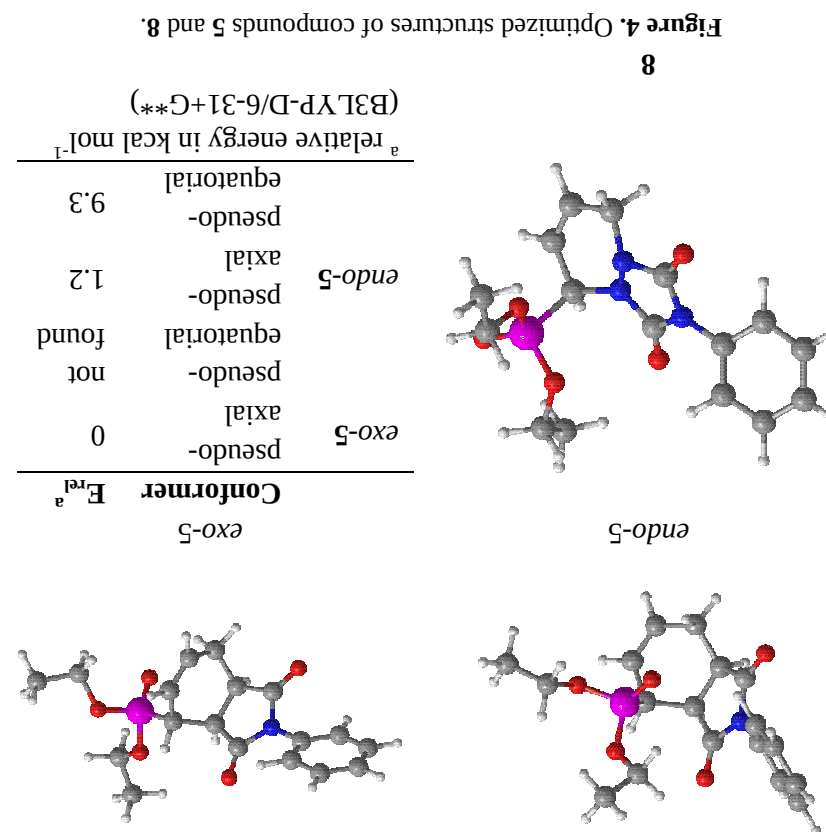


Figure 4. Optimized structures of compounds 5 and 8.

To investigate complex formation in the solution, we have added defined quantities of metallic salts (either nitrate or perchlorate salts) to a solution of **5** and **8** in EtOH or CH₃CN. Different cations have been screened, either divalent (Mg²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺ and Zn²⁺) or trivalent (La³⁺, Ce³⁺, Pr³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Er³⁺, Tm³⁺ and Lu³⁺). **Tables 2** and **3** gather the results obtained for the two ligands tested in EtOH. Similar results are obtained in CH₃CN (see Supplementary data).¹⁸

In all cases, only single charged complexes were detected due to the presence of one perchlorate counter-anion in the case of divalent cations or two nitrate anions for the trivalent lanthanides. Species with a residual solvent molecule were observed for the L₁:M complexes. This solvent molecule is certainly present to fulfill the coordination sphere of the metallic cation. Upon increasing the tube lens voltage we observed the disappearance of these species in favor of the corresponding L₁:M complexes. Interestingly, the predominant species for all tested cations is a monochelated complex (i.e., L₁:M) except for the trivalent cations La³⁺ and Ce³⁺ for which a bischelated complex is observed (i.e., L₂:M). Although a detailed structural investigation would be required to explain this observation, it is likely that the size of the metallic core plays an important role. Indeed, the ionic radius for La³⁺ and Ce³⁺ is somewhat larger (~120 pm) than that of the other metals (~110 pm). The same observation is made when comparing complexes with Ca²⁺ (~110 pm) to the other divalent complexes (~90 pm). The larger the metal cation, the easier it is to add a second ligand to the coordination sphere. The nature of the ligand should also play a role, since globally, the

ion source. To ensure the detection of stable complexes formed in the solution, a systematic variation of the most important ESI parameters was performed with **5** and: (i) La(NO₃)₃ in CH₃CN and EtOH and (ii) Mn(ClO₄)₂ in CH₃CN. The tube lens voltage varied between 20 and 160 V, capillary temperature between 125 and 325 °C and capillary voltage between 20 and 160 V. Moreover, fragmentation in the source was also tested between 0 and 100 (maximum value) a relative unit to check the stability of the complexes. Even at the highest value of source CID, the L₁:M and L₂:M complexes are the dominant species. This clearly shows the inherent stability of these complexes and the fact that they are not adducts formed during the ESI process.

To investigate complex formation in the solution, we have added defined quantities of metallic salts (either nitrate or perchlorate salts) to a solution of **5** and **8** in EtOH or CH₃CN. Different cations have been screened, either divalent (Mg²⁺, Ca²⁺, Mn²⁺ and Zn²⁺) or trivalent (La³⁺, Ce³⁺, Pr³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺, Gd³⁺, Er³⁺, Tm³⁺ and Lu³⁺). **Tables 2** and **3** gather the results obtained for the two ligands tested in EtOH. Similar results are obtained in CH₃CN (see Supplementary data).¹⁸

In all cases, only single charged complexes were detected due to the presence of one perchlorate counter-anion in the case of divalent cations or two nitrate anions for the trivalent lanthanides. Species with a residual solvent molecule were observed for the L₁:M complexes. This solvent molecule is certainly present to fulfill the coordination sphere of the metallic cation. Upon increasing the tube lens voltage we observed the disappearance of these species in favor of the corresponding L₁:M complexes. Interestingly, the predominant species for all tested cations is a monochelated complex (i.e., L₁:M) except for the trivalent cations La³⁺ and Ce³⁺ for which a bischelated complex is observed (i.e., L₂:M). Although a detailed structural investigation would be required to explain this observation, it is likely that the size of the metallic core plays an important role. Indeed, the ionic radius for La³⁺ and Ce³⁺ is somewhat larger (~120 pm) than that of the other metals (~110 pm). The same observation is made when comparing complexes with Ca²⁺ (~110 pm) to the other divalent complexes (~90 pm). The larger the metal cation, the easier it is to add a second ligand to the coordination sphere. The nature of the ligand should also play a role, since globally, the

percentages of L₂:M complexes versus L₁:M are systematically higher for **5** as compared to **8**.

Table 2. Relative abundance of complexes formed with **5** in EtOH.

cations	[LM(ClO ₄)] ⁺	[LM(ClO ₄).EtOH] ⁺	[L ₂ M(ClO ₄)] ⁺	%L ₂ M ^a
Zn ²⁺	100	18	30	20.3
^b Mn ²⁺	100	16	31	21.1
Ca ²⁺	100	19	73	38.0
Mg ²⁺	100	80	74	29.1
cations	[LM(NO ₃) ₂] ⁺	[LM(NO ₃) ₂ .EtOH] ⁺	[L ₂ M(NO ₃) ₂] ⁺	%L ₂ M ^c
Lu ³⁺	100	65	44	21.0
Tm ³⁺	100	60	30	15.8
Er ³⁺	100	66	45	21.3
Gd ³⁺	49	33	100	54.9
Eu ³⁺	100	51	92	37.7
Sm ³⁺	100	50	92	38.0
Pr ³⁺	100	37	28	16.9
Ce ³⁺	36	13	100	67.1
La ³⁺	15	5	100	83.3

We have performed competition experiments considering either two ligands versus one given cation or two cations versus one given ligand. First, a mixture of **5** (0.25 mM) and **8** (0.25 mM) in EtOH with 5 equiv of Mn²⁺ or Zn²⁺ was analyzed as above (see Supplementary data). The selectivity of ligands toward each metal is measured by the ratio of respective complexes detected by ESI-HRMS. We found for Mn²⁺ and Zn²⁺, a selectivity of 7.4 and 5.9, respectively, in favor of ligand **5**, meaning that the cage shape allowed better complexation properties. Ligand **5** (0.5 mM) in EtOH with a mixture of Eu³⁺ (2.5 equiv) and La³⁺ (2.5 equiv) was studied; the selectivity of metals toward the best ligand **5** was 27.5 in favor of Eu³⁺. This suggests

percentages of L₂:M complexes versus L₁:M are systematically higher for **5** as compared to **8**.

Table 2. Relative abundance of complexes formed with **5** in EtOH.

cations	[LM(ClO ₄)] ⁺	[LM(ClO ₄).EtOH] ⁺	[L ₂ M(ClO ₄)] ⁺	%L ₂ M ^a
Zn ²⁺	100	18	30	20.3
^b Mn ²⁺	100	16	31	21.1
Ca ²⁺	100	19	73	38.0
Mg ²⁺	100	80	74	29.1
cations	[LM(NO ₃) ₂] ⁺	[LM(NO ₃) ₂ .EtOH] ⁺	[L ₂ M(NO ₃) ₂] ⁺	%L ₂ M ^c
Lu ³⁺	100	65	44	21.0
Tm ³⁺	100	60	30	15.8
Er ³⁺	100	66	45	21.3
Gd ³⁺	49	33	100	54.9
Eu ³⁺	100	51	92	37.7
Sm ³⁺	100	50	92	38.0
Pr ³⁺	100	37	28	16.9
Ce ³⁺	36	13	100	67.1
La ³⁺	15	5	100	83.3

^a % L₂M = [L₂M(ClO₄)]⁺ / ([LM(ClO₄)]⁺ + [LM(ClO₄).EtOH]⁺ + [L₂M(ClO₄)]⁺) x 100

^b [LH⁺] = 25

^c % L₂M = [L₂M(NO₃)₂]⁺ / ([LM(NO₃)₂]⁺ + [LM(NO₃)₂.EtOH]⁺ + [L₂M(NO₃)₂]⁺) x 100

We have performed competition experiments considering either two ligands versus one given cation or two cations versus one given ligand. First, a mixture of **5** (0.25 mM) and **8** (0.25 mM) in EtOH with 5 equiv of Mn²⁺ or Zn²⁺ was analyzed as above (see Supplementary data). The selectivity of ligands toward each metal is measured by the ratio of respective complexes detected by ESI-HRMS. We found for Mn²⁺ and Zn²⁺, a selectivity of 7.4 and 5.9, respectively, in favor of ligand **5**, meaning that the cage shape allowed better complexation properties. Ligand **5** (0.5 mM) in EtOH with a mixture of Eu³⁺ (2.5 equiv) and La³⁺ (2.5 equiv) was studied; the selectivity of metals toward the best ligand **5** was 27.5 in favor of Eu³⁺. This suggests

that the hardest metal is complexed, as expected in the case of O,O-bidentate ligands.

Table 3. Relative abundance of complexes formed with **8** in EtOH.

cations	[LM(ClO ₄)] ⁺	[LM(ClO ₄).EtOH] ⁺	[L ₂ M(ClO ₄)] ⁺	%L ₂ M ^a
Zn ²⁺	100	16	13	10.1
^b Mn ²⁺	100	52	13	7.9
Ca ²⁺	93	100	63	24.6
^c Mg ²⁺	100	87	27	12.6
cations	[LM(NO ₃) ₂] ⁺	[LM(NO ₃) ₂ .EtOH] ⁺	[L ₂ M(NO ₃) ₂] ⁺	%L ₂ M ^a
Lu ³⁺	100	86	100	6.5
Tm ³⁺	100	71	100	5.0
Er ³⁺	100	72	100	3.4
Gd ³⁺	100	86	100	29.8
Eu ³⁺	100	73	100	13.5
Sm ³⁺	100	71	100	12.3
Pr ³⁺	100	45	100	13.2
Ce ³⁺	83	37	100	45.4
La ³⁺	31	13	100	69.4

Using the stereoselective (H)DA strategy, we have obtained new phosphonated ligands that are structurally related to DPIP (see **Fig. 1**). Their bicyclic framework orientates adequately the P=O motif (from diene **1**) and the neighboring C=O function (from dienophiles) to enable metal complexation.

As evidenced by ESI-HRMS, both ligands **5** and **8** are able to make L₁:M and L₂:M complexes with a large variety of di- and tri-valent cations. However **5** (bicycle with C–C junction) appeared 6- to 7-fold more powerful than **8** (bicycle with N–N junction), and selective toward hard M³⁺ cations. Work is in progress for the development of N-functionalized derivatives of **3** featuring additional chelating functions.

Conclusion

that the hardest metal is complexed, as expected in the case of O,O-bidentate ligands.

Table 3. Relative abundance of complexes formed with **8** in EtOH.

cations	[LM(ClO ₄)] ⁺	[LM(ClO ₄).EtOH] ⁺	[L ₂ M(ClO ₄)] ⁺	%L ₂ M ^a
Zn ²⁺	100	16	13	10.1
^b Mn ²⁺	100	52	13	7.9
Ca ²⁺	93	100	63	24.6
^c Mg ²⁺	100	87	27	12.6
cations	[LM(NO ₃) ₂] ⁺	[LM(NO ₃) ₂ .EtOH] ⁺	[L ₂ M(NO ₃) ₂] ⁺	%L ₂ M ^a
Lu ³⁺	100	86	13	6.5
Tm ³⁺	100	71	9	5.0
Er ³⁺	100	72	6	3.4
Gd ³⁺	100	86	79	29.8
Eu ³⁺	100	73	27	13.5
Sm ³⁺	100	71	24	12.3
Pr ³⁺	100	45	22	13.2
Ce ³⁺	83	37	100	45.4
La ³⁺	31	13	100	69.4

^a see **Table 2**

^b [LMn₂(ClO₄)₃.EtOH]⁺ = 77

^c [LH]⁺ = 10

Conclusion

Using the stereoselective (H)DA strategy, we have obtained new phosphonated ligands that are structurally related to DPIP (see **Fig. 1**). Their bicyclic framework orientates adequately the P=O motif (from diene **1**) and the neighboring C=O function (from dienophiles) to enable metal complexation.

As evidenced by ESI-HRMS, both ligands **5** and **8** are able to make L₁:M and L₂:M complexes with a large variety of di- and tri-valent cations. However **5** (bicycle with C–C junction) appeared 6- to 7-fold more powerful than **8** (bicycle with N–N junction), and selective toward hard M³⁺ cations. Work is in progress for the development of N-functionalized derivatives of **3** featuring additional chelating functions.

Supplementary data

Supplementary data (synthetic protocols for the preparation of **2**, **3**, **4**, **6** and **7** and related spectroscopic analyses, X-ray data of **8**, ESI-HRMS spectra of representative complexes of *endo*-**5**, *exo*-**5** and **8**, and computational details) associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2011.07.116.

Supplementary data available

Acknowledgments

This work was supported by the ARC (Action de Recherche Concertée, UCL) Program no. 08/13-009, the PAI (Pôle d'Attraction Interuniversitaire, Belgium) Program no. P06-27, the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S.-FNRS, Belgium) FRFC Grants nos. 2.4555.08 and 2.4502.05, and the Fonds Spécial de Recherche (FSR) of the Faculty of Medicine (UCL). J.M.-B. and R.R. are senior research associates of F.R.S.-FNRS. Sabrina Devouge is acknowledged for assistance in preparing the manuscript.

References and notes

- [1] (a) Savignac, P.; Iorga, B. *Modern phosphonate chemistry*, CRC Press, LLC: BocaRaton, 2000; (b) Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids: chemistry and biological activity*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2000.
- [2] Mao, J.-G. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1493-1520; (b) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem. Anti-cancer Agents* **2001**, 1, 301-312; (c) Kiss, T.; Lazar, I.; Kafarski, P. *Met.-Based Drugs* **1994**, 1, 247-264; (d) Widler, L.; Jaeggi Knut, A.; Glatt, M.; Muller, K.; Bachmann, R.; Bisping, M.; Born, A.-R.; Cortesi, R.; Guiglia, G.; Jeker, H.; Klein, R.; Ramseier, U.; Schmid, J.; Schreiber, G.; Seltenmeyer, Y.; Green, J. R. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 3721-3738; (e) Vioux, A.; Le Bideau, J.; Mutin, P.M.; Leclercq, D. *Hybrid Organic-Inorganic Materials Based On Organophosphorus Derivatives*; Topics in Current Chemistry 2004, volume 232, New Aspects in Phosphorus Chemistry IV, pages 145-174.

- [1] (a) Savignac, P.; Iorga, B. *Modern phosphonate chemistry*, CRC Press, LLC: BocaRaton, 2000; (b) Kukhar, V. P.; Hudson, H. R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids: chemistry and biological activity*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2000.
- [2] Mao, J.-G. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1493-1520; (b) Kafarski, P.; Lejczak, B. *Curr. Med. Chem. Anti-cancer Agents* **2001**, 1, 301-312; (c) Kiss, T.; Lazar, I.; Kafarski, P. *Met.-Based Drugs* **1994**, 1, 247-264; (d) Widler, L.; Jaeggi Knut, A.; Glat, M.; Muller, K.; Bachmann, R.; Bisping, M.; Born, A.-R.; Cortesi, R.; Guiglia, G.; Jeker, H.; Klein, R.; Ramsseier, U.; Schmid, J.; Schreiber, G.; Seltenmeyer, Y.; Green, J. R. J. *Med. Chem.* **2002**, 45, 3721-3738; (e) Vioxx, A.; Le Bideau, J.; Mutin, P.M.; Leclercq, D. *Hybrid Organic-Inorganic Materials Based On Organophosphorus Derivatives*; Topics in Current Chemistry 2004, volume 232, New Aspects in Phosphorus Chemistry IV, pages 145-174.

References and notes

This work was supported by the ARC (Action de Recherche Conçuee, UCL) Program no. 08/13-009, the PAI (Pole d'Attraction Interuniversitaire, Belgium) Program no. P06-27, the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S.-FNRS, Belgium) FRFC Grants nos. 2.4555.08 and 2.4502.05, and the Fonds Spécial de Recherche (FSR) of the Faculty of Medicine (UCL). J.M.-B. and R.R. are senior research associates of F.R.S.-FNRS. Sabrina Devouge is acknowledged for assistance in preparing the manuscript.

Acknowledgments

Supplementary data available

Supplementary data (synthetic protocols for the preparation of **2**, **3**, **4**, **6** and **7** and related spectroscopic analyses, X-ray data of **8**, ESI-HRMS spectra of representative complexes of *endo-5*, *exo-5* and **8**, and computational details) associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.tetlet.2011.07.116.

Supplementary data

Chapitre VI – Réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène et des diénophiles carbonés : vers de nouveaux ligands avec structure « demi-cage »

- Chapitre VI – Réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène et des diénophiles carbonés : vers de nouveaux ligands avec structure « demi-cage »
- [3] (a) Tsvetkov, E. N.; Bovin, A. N.; Syundyukova, V. K. *Uspekhi Khimii* **1988**, 57, 1353-1402; (b) Talanova, G. G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3550-3565; (c) Khusainova, N. G. Rybakov, S. M.; Safin, D. A.; Krivolapov, D. B.; Litvinov, I. A. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2008**, 634, 1836-1838.
- [4] (a) Mikulski, C. M.; Henry, W.; Pytlewski, L. L.; Karayannis, N. M. *Transition Met. Chem.* **1977**, 2, 135-140; (b) Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Froment, F.; Corset, J.; Simonin, M.-P. *Can J. Chem.* **1988**, 66, 391-396; (c) Lis, S.; Pawlicki, G. *J. Luminescence* **2010**, 130, 832-838.
- [5] (a) Robiette, R.; Defacqz, N.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 453-477; (b) Monbaliu, J.-C.; Villemain, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Target in Heterocyclic Systems* (THS) (Attonasi, O. A.; Spinelli, D.; Eds), **2010**, 14.; (c) Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5478-5486; (d) Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1052-1055; (e) Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 1876-1880.
- [6] (a) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction*, John Wiley & Sons, Ltd, 2002; (b) Boger, D.L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press INC, Marcourt Brace Jovanovich Publishers, 1987, volume 47.
- [7] (a) Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct. – Theochem.* **2002**, 587, 159-169; (b) Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6823-6826; (c) Monbaliu, J.-C.; Dive, G.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct. – Theochem.* **2010**, 959, 49-54.
- [8] Beck, J.; Maton, L.; Habib Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Amino Acids* **2011**, 40, 679-689, and references cited therein.
- [9] Griffin, C. E.; Daniewski, W. M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691-1693.
- [10] Protocol for the synthesis of **5** and spectroscopic characterization (see Supplementary Material for compounds **2**, **3** and **4**). A neat mixture of diene **1** (0.200 g, 1.052 mmol, 1 eq) and *N*-phenylmaleimide (0.182 g, 1.052 mmol, 1 eq) is stirred at 120 °C for 1 h. The reaction is followed by TLC and 31P NMR. The oily reaction mixture is directly purified by column chromatography (silica gel: ethyl acetate) to afford a white solid (0.216 g, 56%). R_f = 0.2 (ethyl acetate); mp = 73.3-73.7 °C; ¹H NMR

- [3] (a) Tsvetkov, E. N.; Bovin, A. N.; Syundyukova, V. K. *Uspekhi Khimii* **1988**, 57, 1353-1402; (b) Talanova, G. G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3550-3565; (c) Khusainova, N. G. Rybakov, S. M.; Safin, D. A.; Krivolapov, D. B.; Litvinov, I. A. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2008**, 634, 1836-1838.
- [4] (a) Mikulski, C. M.; Henry, W.; Pytlewski, L. L.; Karayannis, N. M. *Transition Met. Chem.* **1977**, 2, 135-140; (b) Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Froment, F.; Corset, J.; Simonin, M.-P. *Can J. Chem.* **1988**, 66, 391-396; (c) Lis, S.; Pawlicki, G. *J. Luminescence* **2010**, 130, 832-838.
- [5] (a) Robiette, R.; Defacqz, N.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, 2, 453-477; (b) Monbaliu, J.-C.; Villemain, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Target in Heterocyclic Systems* (THS) (Attonasi, O. A.; Spinelli, D.; Eds), **2010**, 14.; (c) Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5478-5486; (d) Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1052-1055; (e) Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 1876-1880.
- [6] (a) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels-Alder Reaction*, John Wiley & Sons, Ltd, 2002; (b) Boger, D.L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press INC, Marcourt Brace Jovanovich Publishers, 1987, volume 47.
- [7] (a) Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct. – Theochem.* **2002**, 587, 159-169; (b) Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6823-6826; (c) Monbaliu, J.-C.; Dive, G.; Marchand-Brynaert, J.; Peeters, D. *J. Mol. Struct. – Theochem.* **2010**, 959, 49-54.
- [8] Beck, J.; Maton, L.; Habib Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Amino Acids* **2011**, 40, 679-689, and references cited therein.
- [9] Griffin, C. E.; Daniewski, W. M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691-1693.
- [10] Protocol for the synthesis of **5** and spectroscopic characterization (see Supplementary Material for compounds **2**, **3** and **4**). A neat mixture of diene **1** (0.200 g, 1.052 mmol, 1 eq) and *N*-phenylmaleimide (0.182 g, 1.052 mmol, 1 eq) is stirred at 120 °C for 1 h. The reaction is followed by TLC and 31P NMR. The oily reaction mixture is directly purified by column chromatography (silica gel: ethyl acetate) to afford a white solid (0.216 g, 56%). R_f = 0.2 (ethyl acetate); mp = 73.3-73.7 °C; ¹H NMR

(500 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = ^5J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, Ph, 2H), 7.37-7.35 (m, Ph, 3H), 6.16-6.15 (m, $\text{CH}=\text{CH}$, 1H), 6.01 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.7$ Hz and $^3J_{\text{H,P}} = 4.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$, 1H), 4.18-4.09 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 4.10-4.01 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 3.35 (dtd, $^3J_{\text{H,P}} = 26.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 3.5$ Hz, 1H), 3.27 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ and 3.8 Hz, CH, 1H), 3.20 (dtd, $^2J_{\text{H,P}} = 22.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, CH, 1H), 2.80-2.76 (m, $^2J_{\text{H,H}} = 17.1$ Hz, CH_2 , 1H), 2.55-2.51 (m, CH_2 , 1H), 1.24 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.21 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 178.34 (s, $\text{C}=\text{O}$), 175.64 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 4.8$ Hz, $\text{C}=\text{O}$), 132.18 (s, Ph), 130.46 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 11.3$ Hz, $\text{C}=\text{C}$), 128.99 (s, Ph), 128.43 (s, Ph), 126.55 (s, Ph), 123.23 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 9.4$ Hz, $\text{C}=\text{C}$), 63.11 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.5$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 62.17 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 7.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.66 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.2$ Hz, CH), 38.51 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.8$ Hz, CH), 34.06 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 142.2$ Hz, CH), 22.10 (s, CH_2), 16.23 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.20 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 4.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ 25.50; IR: ν 3657-3327 (w), 2984 (m), 1782 ($\text{C}=\text{O}$, w), 1713 ($\text{C}=\text{O}$, s), 1597 (m), 1498 (s), 1442 (w), 1383 (s), 1244 ($\text{P}=\text{O}$, s), 1196 (s), 1164 (s), 1049 (s), 1020 ($\text{P}-\text{O}$, s), 960 ($\text{P}-\text{O}$, s), 750 (s), 692 (s), 659 (s) cm^{-1} ; HRMS: m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{P}$: 362.1157. Found: 362.1140.

[11] Clement, R. A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1115-1118.

[12] Protocol for the synthesis of **8** and spectroscopic characterization (see Supplementary Material for compounds **6** and **7**). A solution of 4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3,5-dione (0.46 g, 2.63 mmol, 1 eq), diene **1** (0.50 g, 2.63 mmol, 1 eq), and dichloroethane (3.5 mL) is stirred in a microwave oven under 500 W irradiation at 120 °C for 30 min. The reaction mixture is then concentrated under vacuum and purified by column chromatography (silica gel: toluene, then ethyl acetate) to afford a pale yellow gummy solid (0.794 g, 83%). $R_f = 0.4$ (ethyl acetate); mp = 67.5-71.0 °C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.42 (m, Ph, 5H), 6.11 (dtt, $^3J_{\text{H,H}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = ^4J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = ^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$, 1H), 6.09-6.03 (m, $\text{CH}=\text{CH}$, 1H), 4.97 (dddt, $^2J_{\text{H,P}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz and $^5J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H), 4.29 (dddd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, $^5J_{\text{H,P}} = 3.7$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, CH_2 , 1H), 4.07-4.16 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 4.03 (pdp, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} =$

(500 MHz, CDCl_3): δ 7.44 (ddd, $^3J_{\text{H,H}} = 7.5$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = ^5J_{\text{H,H}} = 2.3$ Hz, Ph, 2H), 7.37-7.35 (m, Ph, 3H), 6.16-6.15 (m, $\text{CH}=\text{CH}$, 1H), 6.01 (dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.7$ Hz and $^3J_{\text{H,P}} = 4.9$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$, 1H), 4.18-4.09 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 4.10-4.01 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 3.35 (dtd, $^3J_{\text{H,P}} = 26.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 3.5$ Hz, 1H), 3.27 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ and 3.8 Hz, CH, 1H), 3.20 (dtd, $^2J_{\text{H,P}} = 22.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, CH, 1H), 2.80-2.76 (m, $^2J_{\text{H,H}} = 17.1$ Hz, CH_2 , 1H), 2.55-2.51 (m, CH_2 , 1H), 1.24 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.21 (td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 178.34 (s, $\text{C}=\text{O}$), 175.64 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 4.8$ Hz, $\text{C}=\text{O}$), 132.18 (s, Ph), 130.46 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 11.3$ Hz, $\text{C}=\text{C}$), 128.99 (s, Ph), 128.43 (s, Ph), 126.55 (s, Ph), 123.23 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 9.4$ Hz, $\text{C}=\text{C}$), 63.11 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.5$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 62.17 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 7.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.66 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 3.2$ Hz, CH), 38.51 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.8$ Hz, CH), 34.06 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 142.2$ Hz, CH), 22.10 (s, CH_2), 16.23 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 5.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.20 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 4.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ 25.50; IR: ν 3657-3327 (w), 2984 (m), 1782 ($\text{C}=\text{O}$, w), 1713 ($\text{C}=\text{O}$, s), 1597 (m), 1498 (s), 1442 (w), 1383 (s), 1244 ($\text{P}=\text{O}$, s), 1196 (s), 1164 (s), 1049 (s), 1020 ($\text{P}-\text{O}$, s), 960 ($\text{P}-\text{O}$, s), 750 (s), 692 (s), 659 (s) cm^{-1} ; HRMS: m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{P}$: 362.1157. Found: 362.1140.

[11] Clement, R. A. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 1115-1118.

[12] Protocol for the synthesis of **8** and spectroscopic characterization (see Supplementary Material for compounds **6** and **7**). A solution of 4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3,5-dione (0.46 g, 2.63 mmol, 1 eq), diene **1** (0.50 g, 2.63 mmol, 1 eq), and dichloroethane (3.5 mL) is stirred in a microwave oven under 500 W irradiation at 120 °C for 30 min. The reaction mixture is then concentrated under vacuum and purified by column chromatography (silica gel: toluene, then ethyl acetate) to afford a pale yellow gummy solid (0.794 g, 83%). $R_f = 0.4$ (ethyl acetate); mp = 67.5-71.0 °C; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.54-7.42 (m, Ph, 5H), 6.11 (dtt, $^3J_{\text{H,H}} = 10.3$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = ^4J_{\text{H,H}} = 5.2$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = ^4J_{\text{H,H}} = 2.2$ Hz, $\text{CH}=\text{CH}$, 1H), 6.09-6.03 (m, $\text{CH}=\text{CH}$, 1H), 4.97 (dddt, $^2J_{\text{H,P}} = 14.7$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 4.8$ Hz, $^4J_{\text{H,H}} = 3.1$ Hz and $^5J_{\text{H,H}} = 1.5$ Hz, 1H), 4.29 (dddd, $^2J_{\text{H,H}} = 16.9$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.7$ Hz, $^5J_{\text{H,P}} = 3.7$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 1.7$ Hz, CH_2 , 1H), 4.07-4.16 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 4.03 (pdp, $^2J_{\text{H,H}} = 16.8$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} =$

6.7 Hz and $^4J_{\text{HH}} = ^5J_{\text{HH}} = ^5J_{\text{HP}} = 2.4$ Hz, CH_2 (1H), 1.28 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.27 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 152.21 (s, $\text{C}=\text{O}$), 150.17 (s, $\text{C}=\text{O}$), 130.73 (s, Ph), 128.28 (s, Ph), 127.30 (s, Ph), 124.75 (s, Ph), 122.03 (d, $^3J_{\text{CP}} = 9.8$ Hz, $\text{C}=\text{C}$), 118.36 (d, $^2J_{\text{CP}} = 4.1$ Hz, $\text{C}=\text{C}$), 62.51 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6.7$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 62.30 (d, $^2J_{\text{CP}} = 6.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 50.59 (d, $^1J_{\text{CP}} = 139.2$ Hz, CH), 43.43 (s, CH_2), 15.65 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 15.57 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3): δ 18.16; IR: ν 3566 (w), 3485 (w), 2982 (w), 2908 (w), 1776 (C=O, s), 1709 (C=O, s), 1598 (w), 1502 (s), 1416 (s), 1292 (m), 1252 (P=O, s), 1018 (P=O, s), 968 (P=O, s), 766 (s) cm^{-1} ; HRMS: m/z Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{PNa}$: 388.1042. Found: 388.1038.

[13] (a) Gorenstein, D. G. *Phosphorus-31 NMR Principles and Applications*. Academic Press. Inc. 1984; (b) Quin, L. S. *A guide to organophosphorus chemistry*, John Wiley & Sons, Inc. 2000; (c) Tinant, B.; Defacqz, N.; Robiette, R.; Touillaux, R.; Marchand-Brynaert, J. *Phosphorus, Sulphur, Silicon and Rel. Elem.* **2004**, 179, 389-402; (d) Monbaliu, J.-C.; Tinant, B.; Marchand-Brynaert, J. *J. Mol. Structure* **2008**, 879, 113-118.

[14] The details of X-ray analysis are given in Supplementary Material. The structure has been deposited in the Cambridge crystallography Database with the number CCDC815319.

[15] Bruton, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, 3, 2329-2332.

[16] Woodward, R. B. *Phil. Trans. R. Soc. London Ser. B* **1980**, 289, 239-250.

[17] JAGUAR, version 7.5, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2008. See Supplementary Data for the detailed methods and results of calculations.

[18] ESI-HRMS analyses were performed on a LTQ-Orbitrap XL hybrid mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany). Data were acquired in positive ion mode using full-scan MS with a mass range of 200-2000 m/z. The orbitrap operated at 30,000 resolution (FWHM definition). All experimental data were acquired using daily external calibration prior to data acquisition. Appropriate tuning of the electrospray ion source was done to ensure the preservation of the complexes formed in the solution but to avoid the detection of adducts formed during the ESI process. The following electrospray inlet

conditions were applied: flow rate, 200 $\mu\text{L min}^{-1}$; spray voltage, 5 kV; sheath gas (N_2) flow rate, 20 a.u.; auxiliary gas (N_2) flow rate; capillary temperature, 275 $^{\circ}\text{C}$; capillary voltage, 45 V; tube lens, 80 V. Salts purchased from Aldrich, Alpha or Acros were of the highest quality available and vacuum dried at room temperature on P_2O_5 prior to use. Acetonitrile from Biosolve (LC-MS grade) and ethanol from Fisher (absolute) were used for MS experiments. For all experiments, the concentration of the ligand was ca 0.5 mM with 5 equivalents of cation. For competition experiments between two ligands and one metallic cation, concentration of 0.25 mM of each ligand was used with 5 equivalents of cation. 2.5 equivalents of each cation with 0.5 mM of ligand was used for the competition experiments for one ligand between two cations.

conditions were applied: flow rate, 200 $\mu\text{L min}^{-1}$; spray voltage, 5 kV; sheath gas (N_2) flow rate, 20 a.u.; auxiliary gas (N_2) flow rate; capillary temperature, 275 $^{\circ}\text{C}$; capillary voltage, 45 V; tube lens, 80 V. Salts purchased from Aldrich, Alpha or Acros were of the highest quality available and vacuum dried at room temperature on P_2O_5 prior to use. Acetonitrile from Biosolve (LC-MS grade) and ethanol from Fisher (absolute) were used for MS experiments. For all experiments, the concentration of the ligand was ca 0.5 mM with 5 equivalents of cation. For competition experiments between two ligands and one metallic cation, concentration of 0.25 mM of each ligand was used with 5 equivalents of cation. 2.5 equivalents of each cation with 0.5 mM of ligand was used for the competition experiments for one ligand between two cations.

ANNEXE VI. Quelques généralités sur la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) en mode électrospray (ESI)

La méthode d'ionisation par électrospray (ESI) est utilisée en spectrométrie de masse pour produire des ions multichargés. Plus la molécule possède une masse moléculaire importante, plus la densité de charge des ions en HRMS tend à être élevée. Cette méthode est particulièrement adaptée à la détermination de structures de macromolécules comme des protéines^[1] ou à l'étude de complexes^[2]. En effet, cette méthode d'ionisation, utilisable pour des solutions de faibles concentrations (10^{-6} M), est capable de transférer de la phase liquide vers la phase gazeuse des complexes non covalents sans rompre les liaisons non covalentes.^[3] Cette méthodologie permet de minimiser les fragmentations de l'analyte avant l'analyseur. Pour ces différentes raisons, l'HRMS-ESI est donc considérée comme une méthode d'ionisation douce et peut être utilisée pour des molécules polaires, basiques, et possédant de hautes masses moléculaires ($M < 200000$ Daltons). Il existe dans la plupart des cas une bonne corrélation entre les espèces présentes en phase gaz et celles présentes en solution.^[4] Le mode d'ionisation ESI est complémentaire du mode d'ionisation APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization), qui est plus adapté pour l'analyse de molécules non chargées, non basiques et possédant de faibles polarités.^[5]

Mécanisme d'ionisation^[6]

L'analyte, solubilisé dans un solvant volatil, est injecté à travers un capillaire fin porté à un potentiel élevé. Cette solution est alors dispersée en un aérosol fin ou « spray ». Sous l'action du champ électrique et grâce à l'addition éventuelle d'un courant gazeux, le cône de Taylor initial est progressivement transformé en un nuage de particules chargées (**Figure AVI. 1**). Le solvant des gouttelettes formées est progressivement évaporé à l'aide d'un second flux gazeux chauffé jusqu'à obtention de petits agrégats, possédant quelques ions avec une densité de charge élevée. La densité de charge des gouttelettes devenant trop importante, les gouttelettes explosent, par une cascade d'explosion de Coulomb, en libérant des microgouttelettes (diamètre de l'ordre du nm) constituées d'une ou de quelques molécules d'analyte, porteuses d'un nombre de charges plus élevée que la gouttelette

ANNEXE VI. Quelques généralités sur la spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) en mode électrospray (ESI)

La méthode d'ionisation par électrospray (ESI) est utilisée en spectrométrie de masse pour produire des ions multichargés. Plus la molécule possède une masse moléculaire importante, plus la densité de charge des ions en HRMS tend à être élevée. Cette méthode est particulièrement adaptée à la détermination de structures de macromolécules comme des protéines^[1] ou à l'étude de complexes^[2]. En effet, cette méthode d'ionisation, utilisable pour des solutions de faibles concentrations (10^{-6} M), est capable de transférer de la phase liquide vers la phase gazeuse des complexes non covalents sans rompre les liaisons non covalentes.^[3] Cette méthodologie permet de minimiser les fragmentations de l'analyte avant l'analyseur. Pour ces différentes raisons, l'HRMS-ESI est donc considérée comme une méthode d'ionisation douce et peut être utilisée pour des molécules polaires, basiques, et possédant de hautes masses moléculaires ($M < 200000$ Daltons). Il existe dans la plupart des cas une bonne corrélation entre les espèces présentes en phase gaz et celles présentes en solution.^[4] Le mode d'ionisation ESI est complémentaire du mode d'ionisation APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization), qui est plus adapté pour l'analyse de molécules non chargées, non basiques et possédant de faibles polarités.^[5]

Mécanisme d'ionisation^[6]

L'analyte, solubilisé dans un solvant volatil, est injecté à travers un capillaire fin porté à un potentiel élevé. Cette solution est alors dispersée en un aérosol fin ou « spray ». Sous l'action du champ électrique et grâce à l'addition éventuelle d'un courant gazeux, le cône de Taylor initial est progressivement transformé en un nuage de particules chargées (**Figure AVI. 1**). Le solvant des gouttelettes formées est progressivement évaporé à l'aide d'un second flux gazeux chauffé jusqu'à obtention de petits agrégats, possédant quelques ions avec une densité de charge élevée. La densité de charge des gouttelettes devenant trop importante, les gouttelettes explosent, par une cascade d'explosion de Coulomb, en libérant des microgouttelettes (diamètre de l'ordre du nm) constituées d'une ou de quelques molécules d'analyte, porteuses d'un nombre de charges plus élevée que la gouttelette

initiale dont elle est issue (cône de Taylor : longueur de l'ordre du μm)

(Figure AVI.1).

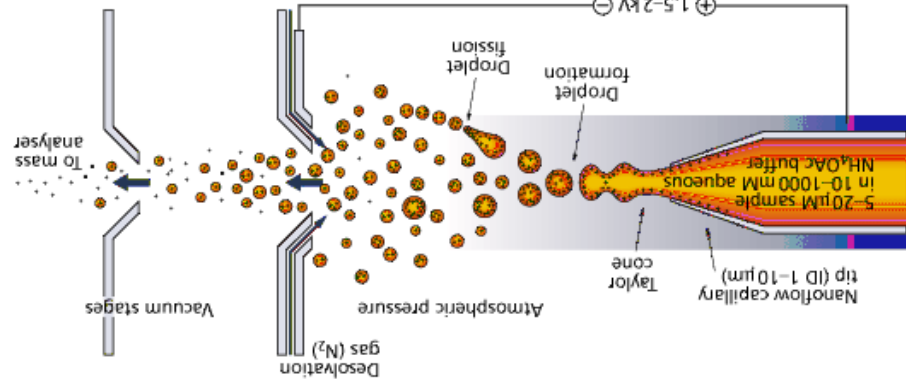


Figure AVI.1: Représentation schématique du mécanisme de formation des ions en phase gaz en mode électrospray (Source : éditeur RCS).

Les microgouttelettes ainsi formées sont ensuite guidées à l'aide de différents potentiels électriques appliqués sur deux « cônes » faisant office de barrières avec les parties en aval maintenues sous un vide poussé ($<10^{-5}$ Torr). Durant ce parcours à pression élevée, les ions subissent de multiples collisions avec les molécules de gaz et de solvant, ce qui complète le processus de désolvatation. Il est possible en faisant varier les potentiels électriques appliqués dans la source, de moduler le nombre de fragmentations des ions et de vérifier que les ions observés dans les spectres HRMS ne sont pas de simples artefacts.

Les ions analysés en mode ESI sont des ions quasimoléculaires le plus souvent multichargés, c'est-à-dire des ions ayant une masse proche de l'ion moléculaire (par exemple: ions obtenus par addition ou retrait d'un hydrogène ou d'un cation, tel que le sodium). Pour des analytes de haute masse moléculaire, il peut exister une multitude d'états de charges formant « une empreinte HRMS » sur le spectre de masse.

Modèles décrivant l'ionisation en mode ESI ^[7]

Deux modèles ont été développés pour expliquer la production d'ions multichargés en phase gaz:

initiale dont elle est issue (cône de Taylor : longueur de l'ordre du μm) (Figure AVI.1).

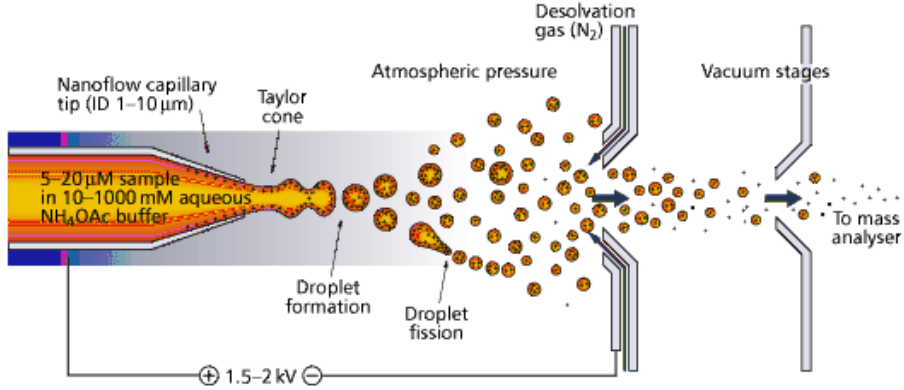


Figure AVI.1: Représentation schématique du mécanisme de formation des ions en phase gaz en mode électrospray (Source : éditeur RCS).

Les microgouttelettes ainsi formées sont ensuite guidées à l'aide de différents potentiels électriques appliqués sur deux « cônes » faisant office de barrières avec les parties en aval maintenues sous un vide poussé ($<10^{-5}$ Torr). Durant ce parcours à pression élevée, les ions subissent de multiples collisions avec les molécules de gaz et de solvant, ce qui complète le processus de désolvatation. Il est possible en faisant varier les potentiels électriques appliqués dans la source, de moduler le nombre de fragmentations des ions et de vérifier que les ions observés dans les spectres HRMS ne sont pas de simples artefacts.

Les ions analysés en mode ESI sont des ions quasimoléculaires le plus souvent multichargés, c'est-à-dire des ions ayant une masse proche de l'ion moléculaire (par exemple: ions obtenus par addition ou retrait d'un hydrogène ou d'un cation, tel que le sodium). Pour des analytes de haute masse moléculaire, il peut exister une multitude d'états de charges formant « une empreinte HRMS » sur le spectre de masse.

Modèles décrivant l'ionisation en mode ESI ^[7]

Deux modèles ont été développés pour expliquer la production d'ions multichargés en phase gaz:

- **Modèle de Dole (1968) ou modèle de charge résiduelle ^[7a]:**
Les gouttelettes formées initialement donnent après évaporation complète du solvant et après fissions successives, de petits agrégats contenant une ou quelques molécules nues et chargées d’analyte(s). Ce modèle semble peu applicable dans le cas de petites molécules chargées, car des charges électriques de même signe se retrouveraient dans un espace proche ce qui paraît peu probable (car les charges électriques de même signe ont tendance à se repousser).
- **Modèle d’évaporation ionique ou désorption ^[7b]:**
La gouttelette formée initialement, contenant plusieurs molécules d’analyte, possède un équilibre de charges électriques entre l’intérieur de la gouttelette et l’extérieur de la gouttelette. Après évaporation partielle du solvant, le volume de la gouttelette diminue et une ou quelques unes des molécules d’analyte se retrouve(nt) proche de la surface de la gouttelette. Deux effets s’opposent pour la formation de microgouttelettes. Un effet de retenu est présent pour éviter le déséquilibre des charges électriques et empêche la formation de microgouttelettes et l’effet de champ favorise quand à lui l’expulsion et la formation de microgouttelettes.

Aucune preuve n’a été trouvée pour déterminer le mécanisme exact de formation des ions libérés en phase gaz, cependant il se peut que selon la taille des ions l’un des mécanismes soit favorisé : cas d’ions de petite taille, mécanisme probable d’évaporation ionique et cas d’ions plus volumineux, mécanisme probable: modèle de Dole.

Problèmes possibles rencontrés en HRMS-ESI

Malheureusement dans certains cas plusieurs problèmes peuvent survenir. ^[8] Durant le processus d’ionisation, la composition de la solution peut être perturbée, comme par exemple par la présence de contaminants (composés basiques ou métaux alcalins) ou les ions produits en phase gaz peuvent réagir entre eux avant d’arriver à l’analyseur, ce qui faussera l’analyse. Dans le cas des complexes: des molécules de solvant peuvent être retirées ou ajoutées sur le centre métallique, ^[9] ce qui peut avoir comme conséquence que certains complexes, stables en solution, sont alors instables en phase gaz. ^[10] De plus les adduits ioniques présents en HRMS-ESI ne sont

- **Modèle de Dole (1968) ou modèle de charge résiduelle ^[7a]:**
Les gouttelettes formées initialement donnent après évaporation complète du solvant et après fissions successives, de petits agrégats contenant une ou quelques molécules nues et chargées d’analyte(s). Ce modèle semble peu applicable dans le cas de petites molécules chargées, car des charges électriques de même signe se retrouveraient dans un espace proche ce qui paraît peu probable (car les charges électriques de même signe ont tendance à se repousser).
- **Modèle d’évaporation ionique ou désorption ^[7b]:**
La gouttelette formée initialement, contenant plusieurs molécules d’analyte, possède un équilibre de charges électriques entre l’intérieur de la gouttelette et l’extérieur de la gouttelette. Après évaporation partielle du solvant, le volume de la gouttelette diminue et une ou quelques unes des molécules d’analyte se retrouve(nt) proche de la surface de la gouttelette. Deux effets s’opposent pour la formation de microgouttelettes. Un effet de retenu est présent pour éviter le déséquilibre des charges électriques et empêche la formation de microgouttelettes et l’effet de champ favorise quand à lui l’expulsion et la formation de microgouttelettes.

Aucune preuve n’a été trouvée pour déterminer le mécanisme exact de formation des ions libérés en phase gaz, cependant il se peut que selon la taille des ions l’un des mécanismes soit favorisé : cas d’ions de petite taille, mécanisme probable d’évaporation ionique et cas d’ions plus volumineux, mécanisme probable: modèle de Dole.

Problèmes possibles rencontrés en HRMS-ESI

Malheureusement dans certains cas plusieurs problèmes peuvent survenir. ^[8] Durant le processus d’ionisation, la composition de la solution peut être perturbée, comme par exemple par la présence de contaminants (composés basiques ou métaux alcalins) ou les ions produits en phase gaz peuvent réagir entre eux avant d’arriver à l’analyseur, ce qui faussera l’analyse. Dans le cas des complexes: des molécules de solvant peuvent être retirées ou ajoutées sur le centre métallique, ^[9] ce qui peut avoir comme conséquence que certains complexes, stables en solution, sont alors instables en phase gaz. ^[10] De plus les adduits ioniques présents en HRMS-ESI ne sont

Références bibliographiques

-

- pas toujours présents en solution mais peuvent être uniquement formés pendant le processus d'ionisation. Des facteurs, tels que le pH ou la force ionique de la solution peuvent être modifiés lors de l'étape de désolvation. [11] Selon les paramètres choisis, des fragmentations et / ou des réactions de polymérisation peuvent aussi avoir lieu. Les paramètres de cette méthode doivent donc être choisis avec précaution.

-
- Acad. Sc. USA* **1993**, 90, 790-793. (d) Gross, D. S.; Schnier, P. D.; RodriguezCruz, S. E.; Fagerquist, C. K.; Williams, E. R. *Proc. Nat. Acad. Sc. of the USA* **1996**, 93, 3143-3148.
- [9] Lavanant, H.; Hecquet, E.; Hoppilliard Y. *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, 185-186-187, 11-23.
- [10] Combariza, M. Y.; Fahey, A. M.; Milshteyn, A.; Vachet, R. W. *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, 244, 109-124.
- [11] (a) Hao, C. Y.; March, R. E.; Croley, T. R.; Smith, J. C.; Rafferty, S. P. *J. Mass Spectrom.* **2001**, 36, 79-96. (b) Loo, J. A. *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, 200, 175-186.

- Annexe du chapitre VI – Généralités sur l'HRMS en mode ESI
-
- Acad. Sc. USA* **1993**, 90, 790-793. (d) Gross, D. S.; Schnier, P. D.; RodriguezCruz, S. E.; Fagerquist, C. K.; Williams, E. R. *Proc. Nat. Acad. Sc. of the USA* **1996**, 93, 3143-3148.
- [9] Lavanant, H.; Hecquet, E.; Hoppilliard Y. *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, 185-186-187, 11-23.
- [10] Combariza, M. Y.; Fahey, A. M.; Milshteyn, A.; Vachet, R. W. *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, 244, 109-124.
- [11] (a) Hao, C. Y.; March, R. E.; Croley, T. R.; Smith, J. C.; Rafferty, S. P. *J. Mass Spectrom.* **2001**, 36, 79-96. (b) Loo, J. A. *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, 200, 175-186.

Annexe du chapitre VI – Généralités sur l’HRMS en mode ESI

CHAPITRE VII

**AMELIORATION
DES PROPRIETES COMPLEXANTES
DE LA STRUCTURE DEMI-CAGE
PAR AJOUT D'UN BRAS COMPORTANT
UNE FONCTION SUPPLEMENTAIRE**

CHAPITRE VII

**AMELIORATION
DES PROPRIETES COMPLEXANTES
DE LA STRUCTURE DEMI-CAGE
PAR AJOUT D'UN BRAS COMPORTANT
UNE FONCTION SUPPLEMENTAIRE**

VII.I Avant propos

Dans le chapitre VI précédent, la structure « demi-cage » du cycloadduit **VI-5** (see **Scheme 1**, chapitre VI) avec une jonction de cycle carbonée a été mise en évidence et des tests de complexation avec divers cations métalliques divalents et trivalents ont été réalisés et analysés à l'aide de l'HRMS en mode ESI. Dans ce chapitre, le but est d'améliorer les propriétés complexantes de la structure « demi-cage », précédemment décrite, par l'ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire complexante de cations métalliques. De même que précédemment des tests de complexations avec quelques cations métalliques sélectionnés ont été réalisés et mis en évidence par l'HRMS en mode ESI.

VII.II Principaux thèmes abordés dans la publication

Dans une première partie, le bras supplémentaire avec la fonction complexante sera inséré sur l'atome d'azote du maléimide avant ou après réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène. Si la fonction complexante est introduite avant cycloaddition, une méthodologie de synthèse avec protection / déprotection de la double liaison du maléimide par le furane a été utilisée. En effet la double liaison C=C du système conjugué du maléimide réagit facilement comme accepteur de Michael avec des espèces telles que des thiols ou des alcools (**Figure VII.1**).^[1] De plus des espèces anioniques, comme des alcoolates, peuvent entraîner des polymérisations au niveau de la double liaison C=C du maléimide (**Figure VII.1**).^[III] Donc pour pouvoir facilement alkyliser le maléimide et y ajouter un bras fonctionnalisé, il est tout d'abord nécessaire de protéger la double liaison C=C. La réaction de Diels-Alder avec le furane a été sélectionnée, comme protection temporaire de la double liaison C=C du maléimide agissant comme un diénophile.^[14] Cette cycloaddition est réversible avec une augmentation de la température et le sous-produit furane formé pendant cette réaction de rétro Diels-Alder est facilement éliminable car volatil (**Figure VII.1**).

VII.I Avant propos

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage
par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

VII.II Principaux thèmes abordés dans la publication

Dans le chapitre VI précédent, la structure « demi-cage » du cycloadduit **VI-5** (see **Scheme 1**, chapitre VI) avec une jonction de cycle carbonée a été mise en évidence et des tests de complexation avec divers cations métalliques divalents et trivalents ont été réalisés et analysés à l'aide de l'HRMS en mode ESI. Dans ce chapitre, le but est d'améliorer les propriétés complexantes de la structure « demi-cage », précédemment décrite, par l'ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire complexante de cations métalliques. De même que précédemment des tests de complexations avec quelques cations métalliques sélectionnés ont été réalisés et mis en évidence par l'HRMS en mode ESI.

Dans une première partie, le bras supplémentaire avec la fonction complexante sera inséré sur l'atome d'azote du maléimide avant ou après réaction de Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène. Si la fonction complexante est introduite avant cycloaddition, une méthodologie de synthèse avec protection / déprotection de la double liaison du maléimide par le furane a été utilisée. En effet la double liaison C=C du système conjugué du maléimide réagit facilement comme accepteur de Michael avec des espèces telles que des thiols ou des alcools (**Figure VII.1**).^[I] De plus des espèces anioniques, comme des alcoolates, peuvent entraîner des polymérisations au niveau de la double liaison C=C du maléimide (**Figure VII.1**).^[III] Donc pour pouvoir facilement alkyliser le maléimide et y ajouter un bras fonctionnalisé, il est tout d'abord nécessaire de protéger la double liaison C=C. La réaction de Diels-Alder avec le furane a été sélectionnée, comme protection temporaire de la double liaison C=C du maléimide agissant comme un diénophile.^[14] Cette cycloaddition est réversible avec une augmentation de la température et le sous-produit furane formé pendant cette réaction de rétro Diels-Alder est facilement éliminable car volatil (**Figure VII.1**).

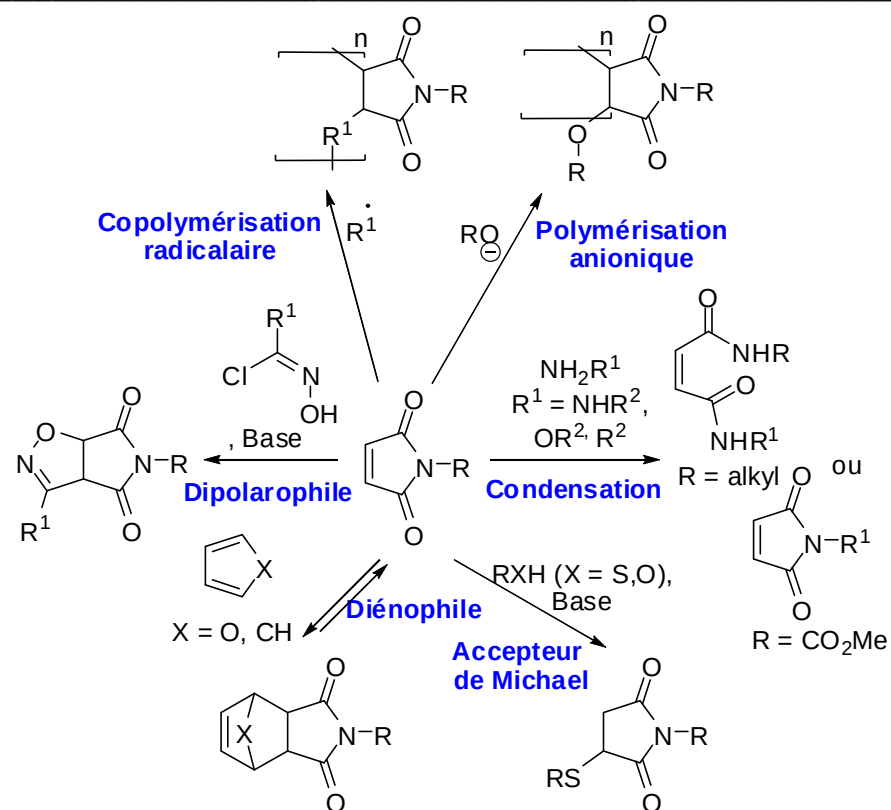
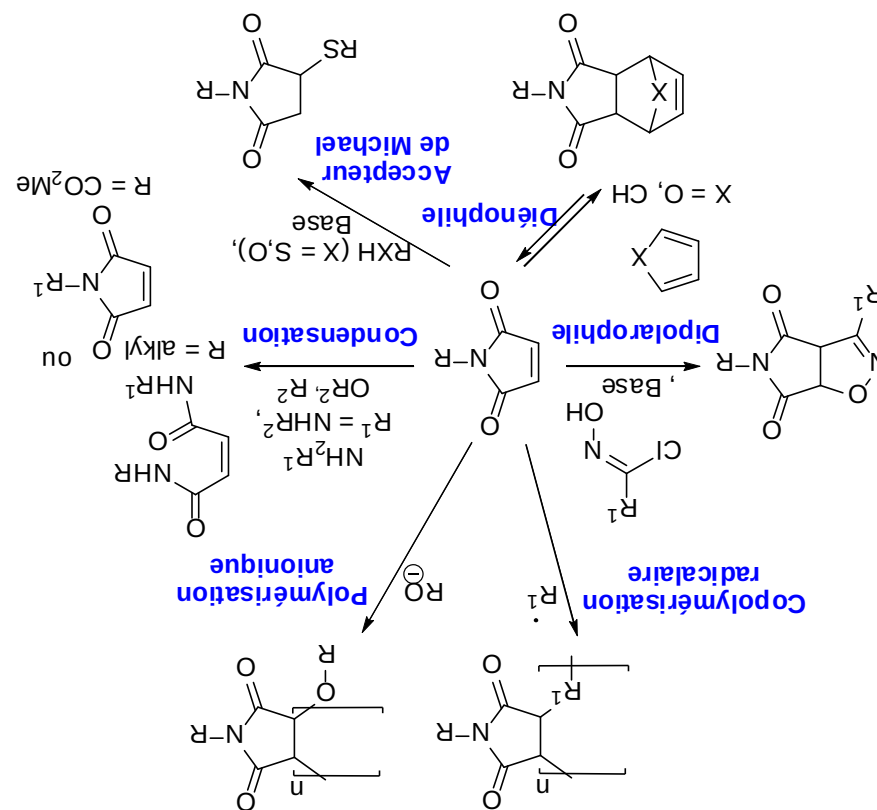


Figure VII.1 : Réactivité des maléimides *N*-fonctionnalisés par un groupement alkyle *R*.

Si la fonction complexante est introduite après cycloaddition, la difficulté de ce type de synthèse est la fonctionnalisation du cycloadduit phosphoné tout en conservant les fonctions sensibles telles que le groupement phosphonate de diéthyle ou le cycle issu du diénophile maléimide. La fonction phosphonate de diéthyle peut être déprotégée partiellement, par utilisation d'ions hydroxydes ou d'acides de Lewis, ou totalement par des acides de Brönsted ou de Lewis (**Figure VII.2**).^[III] Dans le cas où une amine est ajoutée à une molécule comportant un groupement phosphonate de diéthyle, celui-ci agit comme agent alkylant pour l'amine et donc le phosphonate de diéthyle peut être mono- ou bis-déprotégé (**Figure VII.2**).^[IV, 16b] En conclusion, le choix des réactifs et des conditions utilisées pour la fonctionnalisation du cycloadduit phosphoné doivent être

Si la fonction complexante est introduite après cycloaddition, la difficulté de ce type de synthèse est la fonctionnalisation du cycloadduit phosphoné tout en conservant les fonctions sensibles telles que le groupement phosphonate de diéthyle ou le cycle issu du diénophile maléimide. La fonction phosphonate de diéthyle peut être déprotégée partiellement, par utilisation d'ions hydroxydes ou d'acides de Lewis, ou totalement par des acides de Brönsted ou de Lewis (**Figure VII.2**).^[III] Dans le cas où une amine est ajoutée à une molécule comportant un groupement phosphonate de diéthyle, celui-ci agit comme agent alkylant pour l'amine et donc le phosphonate de diéthyle peut être mono- ou bis-déprotégé (**Figure VII.2**).^[IV, 16b] En conclusion, le choix des réactifs et des conditions utilisées pour la fonctionnalisation du cycloadduit phosphoné doivent être

Figure VII.1 : Réactivité des maléimides *N*-fonctionnalisés par un groupement alkyle *R*.



correctement sélectionnées: l'utilisation de bases ou d'acides (de Brönsted ou de Lewis) forts ne sera pas possible sans dégradation du phosphonate de diéthyle ou du cycle imide. De plus des conditions douces de réaction, comme des températures de réaction peu élevées ($T < 140\text{ }^{\circ}\text{C}$), sont requises (**Figure VII.2**).

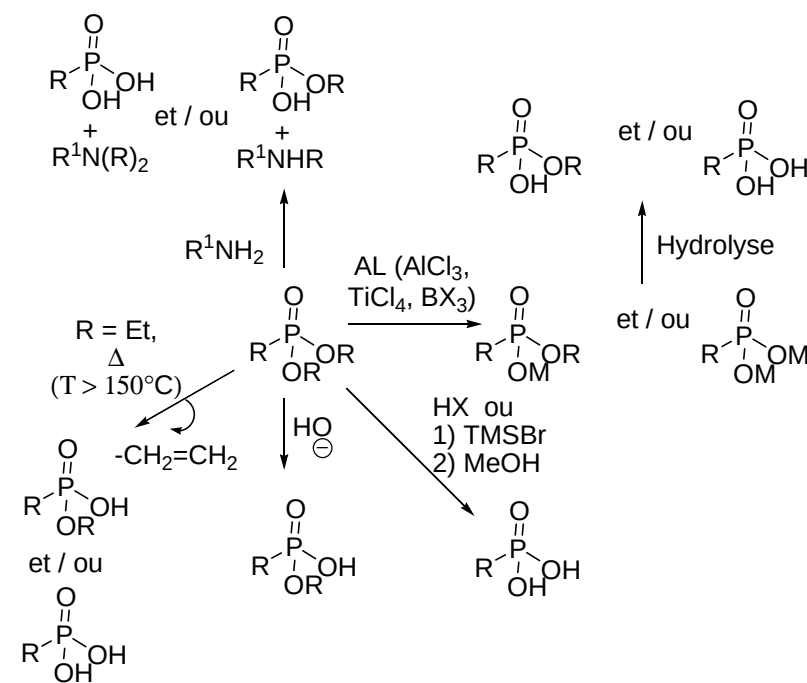


Figure VII.2 : Réactivité des phosphonates de dialkyle.

En seconde partie, la plupart des cycloadduits fonctionnalisés synthétisés sont testés pour la complexation d'une sélection de cations divalents et trivalents, en utilisant l'HRMS en mode ESI comme outil analytique. L'intérêt de l'addition de la fonction supplémentaire est mis en évidence par des tests de compétitions. Le pouvoir complexant des différentes fonctions ajoutées a été évalué et la molécule présentant de bons résultats de complexation avec quelques lanthanides a ensuite été testée dans un dosage avec le cation Eu^{3+} pour déterminer le nombre de coordination autour du centre métallique dans sa première sphère de coordination.

correctement sélectionnées: l'utilisation de bases ou d'acides (de Brönsted ou de Lewis) forts ne sera pas possible sans dégradation du phosphonate de diéthyle ou du cycle imide. De plus des conditions douces de réaction, comme des températures de réaction peu élevées ($T < 140\text{ }^{\circ}\text{C}$), sont requises

(Figure VII.2).

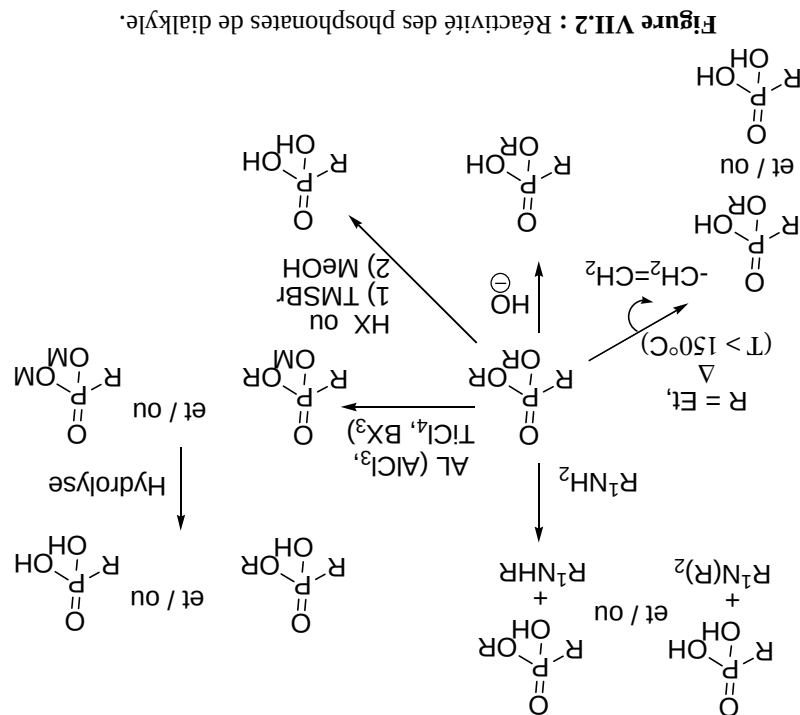


Figure VII.2 : Réactivité des phosphonates de dialkyle.

En seconde partie, la plupart des cycloadduits fonctionnalisés synthétisés sont testés pour la complexation d'une sélection de cations divalents et trivalents, en utilisant l'HRMS en mode ESI comme outil analytique. L'intérêt de l'addition de la fonction supplémentaire est mis en évidence par des tests de compétitions. Le pouvoir complexant des différentes fonctions ajoutées a été évalué et la molécule présentant de bons résultats de complexation avec quelques lanthanides a ensuite été testée dans un dosage avec le cation Eu^{3+} pour déterminer le nombre de coordination autour du centre métallique dans sa première sphère de coordination.

VI.II Publication

Cette publication a été acceptée dans *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 31, 6165-6178.

Title Functionalized phosphonated half-cage molecules as ligands for metal complexes

Authors Elise Villemin^a, Marie-France Herent^b et Jacqueline Marchand-Brynaert^{a,*}

Affiliations

^a Université Catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Molecules, Solids and Reactivity (MOST), Bâtiment Lavoisier, Place Louis Pasteur 1, L4.01.02, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

*Auteur de correspondance : J. Marchand-Brynaert

Fax: +32 10 47 41 68; e-mail: jacqueline.marchand@uclouvain.be

^b Université catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute (LDRI), Avenue Mounier 73, B-1200 Bruxelles, Belgium

Abstract

New phosphonated molecules, featuring an half-cage structure and a *N*-lateral chain with additional metal coordinating groups were designed as ligands of metal cations. These compounds were synthesized *via* the Diels-Alder (DA) strategy using diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and a series of *N*-substituted maleimides as dienophiles. Two cycloadducts, bearing a terminal primary alcohol and a terminal iodide respectively, were used as key intermediates for further functionalizations. Metal coordination properties of the ligands equipped with functionalized *N*-lateral chains were proven by an ESI-HRMS study. The stoichiometry of one selected Eu(III) complex with a diphosphonated ligand was determined by photoluminescence spectroscopy in emission mode.

Keywords Cycloaddition / P ligands / Mass spectrometry / Luminescence

Keywords Cycloaddition / P ligands / Mass spectrometry / Luminescence

New phosphonated molecules, featuring an half-cage structure and a *N*-lateral chain with additional metal coordinating groups were designed as ligands of metal cations. These compounds were synthesized *via* the Diels-Alder (DA) strategy using diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and a series of *N*-substituted maleimides as dienophiles. Two cycloadducts, bearing a terminal primary alcohol and a terminal iodide respectively, were used as key intermediates for further functionalizations. Metal coordination properties of the ligands equipped with functionalized *N*-lateral chains were proven by an ESI-HRMS study. The stoichiometry of one selected Eu(III) complex with a diphosphonated ligand was determined by photoluminescence spectroscopy in emission mode.

Abstract

(LDRI), Avenue Mounier 73, B-1200 Bruxelles, Belgium

^b Université catholique de Louvain, Louvain Drug Research Institute
Fax: +32 10 47 41 68; e-mail: jacqueline.marchand@uclouvain.be

*Auteur de correspondance : J. Marchand-Brynaert
Belgium

^a Université Catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Molecules, Solids and Reactivity (MOST), Bâtiment Lavoisier, Place Louis Pasteur 1, L4.01.02, B-1348 Louvain-la-Neuve,

Affiliations

Authors Elise Villemin^a, Marie-France Herent^b et Jacqueline Marchand-Brynaert^{a,*}

Title Functionalized phosphonated half-cage molecules as ligands for metal complexes

Cette publication a été acceptée dans *European Journal of Organic Chemistry* **2012**, 31, 6165-6178.

VI.II Publication

1. Synthesis of new phosphonated ligands

Results and Discussion

We have previously disclosed a novel family of phosphonated ligands featuring an half-cage structure. They were prepared by [4+2] cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene on cyclic C=C and N=N dienophiles. [8] The aim of this paper is to further document the synthesis of such ligands equipped with a flexible linker terminated by an additional metal coordinating group. For that purpose, the scope of the Diels-Alder (DA) reactions of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene with *N*-substituted maleimides has been enlarged thanks to the synthesis of novel maleimide derivatives, on the one hand and the post-functionalization of selected cycloadducts, on the other hand. The presence of sensitive functions on both reagents and products makes this chemistry quite difficult, with arduous purifications of the final targets. The complexing properties of the novel compounds toward di- and trivalent metal cations in solution have been assayed using high resolution mass spectrometry (HRMS) with electrospray ionisation (ESI) mode and photoluminescence spectroscopy as the analytical tools.

Phosphonated molecules are used for various applications, such as synthetic intermediates in organic chemistry and drugs design, [1] hybrid materials, [2] grafting functions on metallic surfaces, [3] and construction of supramolecular self-assemblies [4], among others. In most cases, these systems take advantage of the metal coordination property of the phosphonate group. Contrarily to phosphonic acids, [5] dialkyl phosphonates (*i.e.* esters) are rarely used as coordinating groups in the literature, although their coordination ability for divalent or trivalent metal cations was demonstrated in the case of simple molecules, namely diethyl (benzoyl)phosphonate [6], diethyl(phthalimidomethyl)phosphonate [6] and tetraethyl methylenediphosphonate [7].

Introduction

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

Introduction

Phosphonated molecules are used for various applications, such as synthetic intermediates in organic chemistry and drugs design, [1] hybrid materials, [2] grafting functions on metallic surfaces, [3] and construction of supramolecular self-assemblies [4], among others. In most cases, these systems take advantage of the metal coordination property of the phosphonate group. Contrarily to phosphonic acids, [5] dialkyl phosphonates (*i.e.* esters) are rarely used as coordinating groups in the literature, although their coordination ability for divalent or trivalent metal cations was demonstrated in the case of simple molecules, namely diethyl (benzoyl)phosphonate [6], diethyl(phthalimidomethyl)phosphonate [6] and tetraethyl methylenediphosphonate [7].

We have previously disclosed a novel family of phosphonated ligands featuring an half-cage structure. They were prepared by [4+2] cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene on cyclic C=C and N=N dienophiles. [8] The aim of this paper is to further document the synthesis of such ligands equipped with a flexible linker terminated by an additional metal coordinating group. For that purpose, the scope of the Diels-Alder (DA) reactions of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene with *N*-substituted maleimides has been enlarged thanks to the synthesis of novel maleimide derivatives, on the one hand and the post-functionalization of selected cycloadducts, on the other hand. The presence of sensitive functions on both reagents and products makes this chemistry quite difficult, with arduous purifications of the final targets. The complexing properties of the novel compounds toward di- and trivalent metal cations in solution have been assayed using high resolution mass spectrometry (HRMS) with electrospray ionisation (ESI) mode and photoluminescence spectroscopy as the analytical tools.

Results and Discussion

1. Synthesis of new phosphonated ligands

1.1 General strategy

Our strategy relies on the Diels-Alder reaction between diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene with *N*-functionalized maleimides giving phosphonated bicyclic frameworks which half-cage shape results from the all-*cis* stereochemistry imposed by the [4+2] cycloaddition mechanism (**Figure 1**).^[8] The nitrogen atom of the imide function appears as the obvious anchoring point of the ω -functionalized linker designed to enhance the coordination properties of the molecules (**Figure 1**, structure **I**). The introduction of the additional functional groups (FG) could be envisaged before or after the [4+2] cycloaddition step, depending on the availability of the maleimide dienophiles. The dimer-like *bis*-phosphonated molecules are also considered in this work (**Figure 1**, structure **II**).

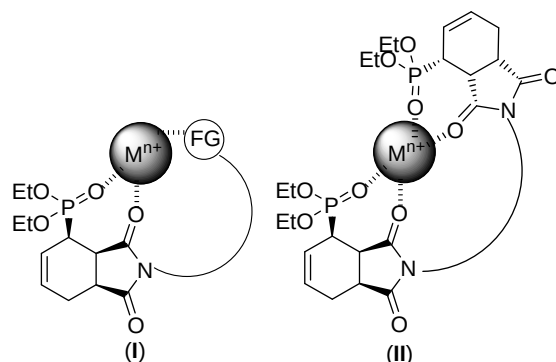


Figure 1. Design of phosphonated bicyclic ligands for metallic ions coordination.

The choice of the *N*-functionalized linkers depends on different parameters: the length and nature of the chain, and the type of terminal group. A linker with 5 to 6 links should be long enough to allow the contribution of FG to the complexing pocket formed by the P=O and C=O functions of the bicyclic framework. We have considered alkyl and alkoxyalkyl chains, and a variety of ancillary metal coordinating groups: nitrile, amine, hydroxyl, carboxylate, carbonyl, pyridyl, phosphonate, phosphate, triazolyl.

Several strategies of *N*-substituted maleimides preparation are described in the literature. The classical method for preparing *N*-alkylated maleimide

in the literature. The classical method for preparing *N*-alkylated maleimide

Several strategies of *N*-substituted maleimides preparation are described in the literature. The classical method for preparing *N*-alkylated maleimide

Figure 1. Design of phosphonated bicyclic ligands for metallic ions coordination.

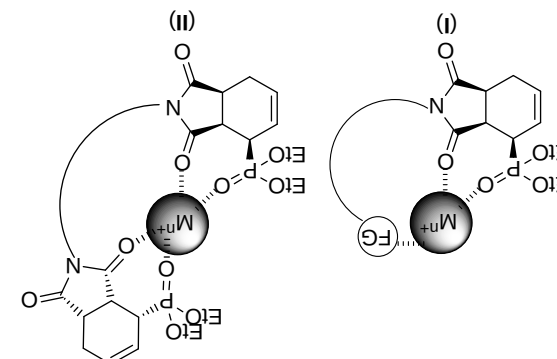


Figure 1. Design of phosphonated bicyclic ligands for metallic ions coordination.

Our strategy relies on the Diels-Alder reaction between diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene with *N*-functionalized maleimides giving phosphonated bicyclic frameworks which half-cage shape results from the all-*cis* stereochemistry imposed by the [4+2] cycloaddition mechanism (**Figure 1**).^[8] The nitrogen atom of the imide function appears as the obvious anchoring point of the ω -functionalized linker designed to enhance the coordination properties of the molecules (**Figure 1**, structure **I**). The introduction of the additional functional groups (FG) could be envisaged before or after the [4+2] cycloaddition step, depending on the availability of the maleimide dienophiles. The dimer-like *bis*-phosphonated molecules are also considered in this work (**Figure 1**, structure **II**).

1.1 General strategy

derivatives consists of a condensation reaction between primary amines and maleic anhydride followed by acid promoted intramolecular dehydration.^[9] Maleimides are obtained with modest yields due to the poor efficacy of the second step. An alternative method uses *N*-(methoxycarbonyl)-maleimide for the direct condensation with commercially available amines, under mild basic conditions.^[10] The old method of Lerner and Schwartz^[11] based on the substitution of alkyl bromides by silver or mercury salt of maleimide, offers a limited scope. The Mitsunobu reaction between NH-maleimide and aliphatic alcohols gives access to *N*-substituted maleimides, but removal of the by-products could be sometimes difficult.^[12] In the Turnbull's procedure, C=C double bond of maleimide is previously protected against Michael additions by Diels-Alder reaction with furane.^[13] The furane-maleimide cycloadduct is then alkylated with alkyl bromides in the presence of potassium carbonate in DMF. Finally the C=C double bond is deprotected by simple heating, the retro Diels-Alder reaction releasing volatile furane.^[14] This sequence of reactions is widely applied in polymers and materials science.^[14]

Two methods have been selected for our purpose towards *N*-substituted maleimides: the alkylation of the furane-maleimide cycloadduct (method A) and the substitution of *N*-(methoxycarbonyl)-maleimide with amines (method B). These routes appear complementary for the preparation of various derivatives with a lateral chain bearing different terminal groups (**Scheme 1**).

1.2 Synthesis of maleimides

Maleimides **3b-e** were prepared using the method A because of the presence of sensitive terminal functions (**Scheme 1** and **Table 1**, entries 2-5). The furane-maleimide cycloadduct (**1**) was obtained as a mixture of *endo*- and *exo*-diastereoisomers, but under prolonged heating, the *exo*-diastereoisomer (thermodynamic product) was only present.^[15] The alkylation step was first tested with 1-bromohexane in DMF at 50 °C, in the presence of potassium carbonate. Mixtures of *endo* / *exo* isomers **1** of various ratios were used, giving variable yields of **2a** (FG = Me) as *endo* / *exo* mixtures. The *exo*-isomer **1** appeared more reactive. Moreover, the retro Diels-Alder decomposition of **2a** into **3a** occurred at lower temperature for

Maleimides **3b-e** were prepared using the method A because of the presence of sensitive terminal functions (**Scheme 1** and **Table 1**, entries 2-5). The furane-maleimide cycloadduct (**1**) was obtained as a mixture of *endo*- and *exo*-diastereoisomers, but under prolonged heating, the *exo*-diastereoisomer (thermodynamic product) was only present.^[15] The alkylation step was first tested with 1-bromohexane in DMF at 50 °C, in the presence of potassium carbonate. Mixtures of *endo* / *exo* isomers **1** of various ratios were used, giving variable yields of **2a** (FG = Me) as *endo* / *exo* mixtures. The *exo*-isomer **1** appeared more reactive. Moreover, the retro Diels-Alder decomposition of **2a** into **3a** occurred at lower temperature for

1.2 Synthesis of maleimides

(**Scheme 1**).

Two methods have been selected for our purpose towards *N*-substituted maleimides: the alkylation of the furane-maleimide cycloadduct (method A) and the substitution of *N*-(methoxycarbonyl)-maleimide with amines (method B). These routes appear complementary for the preparation of various derivatives with a lateral chain bearing different terminal groups

derivatives consists of a condensation reaction between primary amines and maleic anhydride followed by acid promoted intramolecular dehydration.^[9] Maleimides are obtained with modest yields due to the poor efficacy of the second step. An alternative method uses *N*-(methoxycarbonyl)-maleimide for the direct condensation with commercially available amines, under mild basic conditions.^[10] The old method of Lerner and Schwartz^[11] based on the substitution of alkyl bromides by silver or mercury salt of maleimide, offers a limited scope. The Mitsunobu reaction between NH-maleimide and aliphatic alcohols gives access to *N*-substituted maleimides, but removal of the by-products could be sometimes difficult.^[12] In the Turnbull's procedure, C=C double bond of maleimide is previously protected against Michael additions by Diels-Alder reaction with furane.^[13] The furane-maleimide cycloadduct is then alkylated with alkyl bromides in the presence of potassium carbonate in DMF. Finally the C=C double bond is deprotected by simple heating, the retro Diels-Alder reaction releasing volatile furane.^[14] This sequence of reactions is widely applied in polymers and materials science.^[14]

Table 1. Yields of maleimides (**3**) and cycloadducts (**5**).

Entry	X	n	FG	Cmpd (yield ^[a] , method)	Cmpd (yield)
1	CH ₂	1	Me	3a (20-60 %, A) ^[13]	5a (48 %)
2	CH ₂	2	Cl	3b (59 %, A)	5b (58 %)
3	CH ₂	2	CN	3c (51 %, A)	5c (48 %)
4	CH ₂	2	NHBoc	3d (33 %, A)	5d (68 %)
5	CH ₂	0	CCH	3e (32 %, A)	5e (46 %)
6	CH ₂	1	OH	3f (53 %, B) ^[10a]	5f (58 %)
7	CH ₂	2	OH	3g (55 %, B) ^[10a]	5g (56 %)
8	O	1	OH	3h (44 %, B) ^[10b]	5h (28 %)
9	CH ₂	2	Mal ^[b]	3i (55 %, B) ^[16]	5i (16 %)
10	O	1	Mal ^[b]	3j (50 %, B)	5j (17 %)

[a] For the method A: the yields are calculated from furane-maleimide cycloadduct (on 2 steps). For the method B: the yields are calculated from *N*-(methoxycarbonyl)-maleimide (on 1 step). [b] *N*-maleimide function.

1.3 Cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene

Depending on the method of preparation of maleimides **3**, two sets of reaction conditions were selected. Maleimides **3a-e** from the method A are obtained in concentrated solution of DMF. Therefore, the cycloadducts **5a-e** were formed by reaction of **3a-e** with 1-phosphono-1,3-butadiene ^[17] in a small volume of DMF at 120 °C (**Scheme 2** and **Table 1**, entries 1-5). The DA reactions between diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and maleimides **3f-j** from the method B were conducted under solvent-free heating; microwave activation did not improve the yields (**Scheme 2** and **Table 1** entries 6-10). The reaction temperature was fixed at 120 °C and 140 °C for the synthesis of *mono*-phosphonated (**5f-h**) and *bis*-phosphonated cycloadducts (**5i-j**) respectively.

Purification of the cycloadducts **5a-j** by column chromatography was necessary for the separation of the by-product **5k** arising from the diene dimerisation. ^[18] Moderate to low yields of final products (**Table 1**) were due to several purifications.

Table 1. Yields of maleimides (**3**) and cycloadducts (**5**).

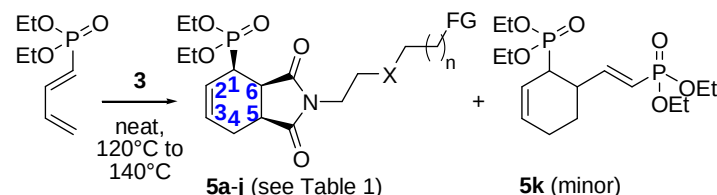
Entry	X	n	FG	Cmpd (yield ^[a] , method)	Cmpd (yield)
1	CH ₂	1	Me	3a (20-60 %, A) ^[13]	5a (48 %)
2	CH ₂	2	Cl	3b (59 %, A)	5b (58 %)
3	CH ₂	2	CN	3c (51 %, A)	5c (48 %)
4	CH ₂	2	NHBoc	3d (33 %, A)	5d (68 %)
5	CH ₂	0	CCH	3e (32 %, A)	5e (46 %)
6	CH ₂	1	OH	3f (53 %, B) ^[10a]	5f (58 %)
7	CH ₂	2	OH	3g (55 %, B) ^[10a]	5g (56 %)
8	O	1	OH	3h (44 %, B) ^[10b]	5h (28 %)
9	CH ₂	2	Mal ^[b]	3i (55 %, B) ^[16]	5i (16 %)
10	O	1	Mal ^[b]	3j (50 %, B)	5j (17 %)

[a] For the method A: the yields are calculated from furane-maleimide cycloadduct (on 2 steps). For the method B: the yields are calculated from *N*-(methoxycarbonyl)-maleimide (on 1 step). [b] *N*-maleimide function.

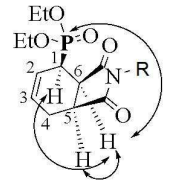
1.3 Cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene

Depending on the method of preparation of maleimides **3**, two sets of reaction conditions were selected. Maleimides **3a-e** from the method A are obtained in concentrated solution of DMF. Therefore, the cycloadducts **5a-e** were formed by reaction of **3a-e** with 1-phosphono-1,3-butadiene ^[17] in a small volume of DMF at 120 °C (**Scheme 2** and **Table 1**, entries 1-5). The DA reactions between diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and maleimides **3f-j** from the method B were conducted under solvent-free heating; microwave activation did not improve the yields (**Scheme 2** and **Table 1** entries 6-10). The reaction temperature was fixed at 120 °C and 140 °C for the synthesis of *mono*-phosphonated (**5f-h**) and *bis*-phosphonated cycloadducts (**5i-j**) respectively.

Purification of the cycloadducts **5a-j** by column chromatography was necessary for the separation of the by-product **5k** arising from the diene dimerisation. ^[18] Moderate to low yields of final products (**Table 1**) were due to several purifications.


Scheme 2. DA cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene.

The cycloadducts **5a-j** were characterized by ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR. Coupling constants $^3J_{\text{H-H}}$ and $^3J_{\text{H-P}}$ were measured from ^1H NMR spectra (**Table 2**) and the related dihedral angles were deduced from the Karplus rule. As expected^[8a] the all-*cis* relative stereochemistry could be determined.

Table 2. Typical coupling constants of cycloadducts 5 and related dihedral angles.


Atoms	^3J (Hz)	Dihedral angle (°)	
	Range	Mean value	
H ₆ , P	16.3 – 20.4	18.9	H ₆ -C ₆ -C ₁ -P 131
H ₁ , H ₆	4.7-7.0	5.8	H ₁ -C ₁ -C ₆ -H ₆ 35
H ₅ , H ₆	9.1-9.5	9.3	H ₅ -C ₅ -C ₆ -H ₆ 30

1.4 Post-functionalization of selected cycloadducts

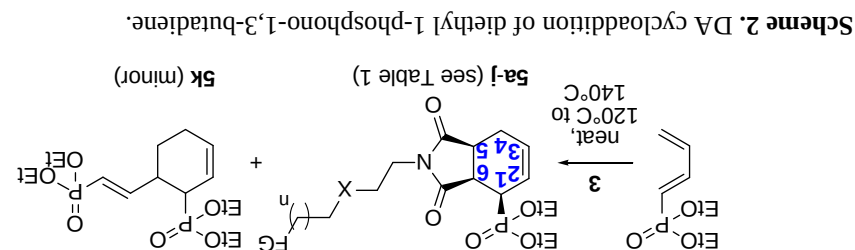
Attempts to substitute the chlorine atom of **5b** with a phosphonated group, *via* the Michaelis-Becker reaction, failed (degradation). *N*-Boc deprotection conditions led to the degradation of **5d**, and hydrolysis / reduction conditions of the nitrile function were not compatible with the stability of **5c**. Surprisingly, we were unable to perform CuAAC (Copper(I)-catalysed alkyne-azide cycloaddition) reactions starting from the acetylenic derivative **5e**.

Attempts to substitute the chlorine atom of **5b** with a phosphonated group, *via* the Michaelis-Becker reaction, failed (degradation). *N*-Boc deprotection conditions led to the degradation of **5d**, and hydrolysis / reduction conditions of the nitrile function were not compatible with the stability of **5c**. Surprisingly, we were unable to perform CuAAC (Copper(I)-catalysed alkyne-azide cycloaddition) reactions starting from the acetylenic derivative **5e**.

1.4 Post-functionalization of selected cycloadducts

Atoms	^3J (Hz)	Dihedral angle (°)
	Range	Mean value
H ⁶ , P	16.3 – 20.4	18.9
H ¹ , H ⁶	4.7-7.0	5.8
H ⁵ , H ⁶	9.1-9.5	9.3

Table 2. Typical coupling constants of cycloadducts 5 and related dihedral angles. As expected^[8a] the all-*cis* relative stereochemistry could be determined. Coupling constants $^3J_{\text{H-H}}$ and $^3J_{\text{H-P}}$ were measured from ^1H NMR spectra (**Table 2**) and the related dihedral angles were deduced from the Karplus rule. As expected^[8a] the all-*cis* relative stereochemistry could be determined.



The Michaelis-Becker reaction which failed with the chloride precursor **5b**, could be successfully performed starting from the corresponding iodide **11**. Accordingly, a second phosphonate group was introduced by iodide substitution, yielding the diphosphonated product **12** (Scheme 4). The substitution by primary and secondary amines was also possible (Scheme 4). An excess of picolamine was necessary for a complete conversion into **13**; unfortunately, picolamine could not be totally eliminated neither by solvent-solvent extraction nor by column chromatography. With one equivalent of dibenzylamine, the complete conversion into **14** was observed but the product was isolated with moderate yields after purification. Reaction of **11** with tetrabutylammonium azide in refluxing acetonitrile furnished quantitatively **15** (Scheme 4); the advancement of the substitution was followed by FT-IR spectroscopy (C-N₃ bond). The product **15**, protected

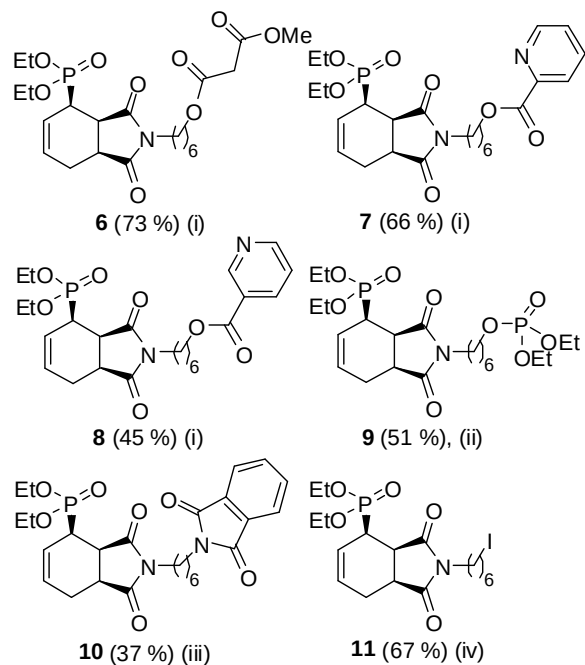
The cycloadduct **5g**, with a terminal alcohol function, was thus selected for the post-functionalization experiments, as the first key-intermediate. By *O*-acylation with acid chlorides, in the presence of triethylamine as base, in refluxing dichloromethane, acetylacetonate (**6**) and pyridine motifs (**7**, **8**) could be inserted (Scheme 3). After purification on column chromatography, the products **6**, **7** and **8** were obtained with moderate to good yields. Under the same experimental conditions, chloroformates led to *O*-acylation directly followed by nucleophilic substitution by chloride anion, giving **5g**, previously prepared with the method A. A phosphate group was introduced by phosphorylation of **5g** terminal alcohol with diethyl chlorophosphonate and triethylamine in refluxing dichloromethane; after purification by column chromatography, **9** was recovered with moderate yield (Scheme 3). The alcohol of **5g** was replaced with a phthalimide group by the Mitsunobu reaction (Scheme 3). Due to the high polarity of the product **10**, the use of triphenylphosphine supported on polymer was necessary for making easier the purification because triphenylphosphine oxide (by-product) could not be separated by column chromatography. Lastly, **5g** was transformed into iodide **11** via the Appel reaction, in order to obtain a second key intermediate (Scheme 5). Here again, supported triphenylphosphine was required as reagent. After purification by column chromatography, the product **11** was obtained with good yields.

The cycloadduct **5g**, with a terminal alcohol function, was thus selected for the post-functionalization experiments, as the first key-intermediate. By *O*-acylation with acid chlorides, in the presence of triethylamine as base, in refluxing dichloromethane, acetylacetonate (**6**) and pyridine motifs (**7**, **8**) could be inserted (Scheme 3). After purification on column chromatography, the products **6**, **7** and **8** were obtained with moderate to good yields. Under the same experimental conditions, chloroformates led to *O*-acylation directly followed by nucleophilic substitution by chloride anion, giving **5g**, previously prepared with the method A. A phosphate group was introduced by phosphorylation of **5g** terminal alcohol with diethyl chlorophosphonate and triethylamine in refluxing dichloromethane; after purification by column chromatography, **9** was recovered with moderate yield (Scheme 3). The alcohol of **5g** was replaced with a phthalimide group by the Mitsunobu reaction (Scheme 3). Due to the high polarity of the product **10**, the use of triphenylphosphine supported on polymer was necessary for making easier the purification because triphenylphosphine oxide (by-product) could not be separated by column chromatography. Lastly, **5g** was transformed into iodide **11** via the Appel reaction, in order to obtain a second key intermediate (Scheme 5). Here again, supported triphenylphosphine was required as reagent. After purification by column chromatography, the product **11** was obtained with good yields.

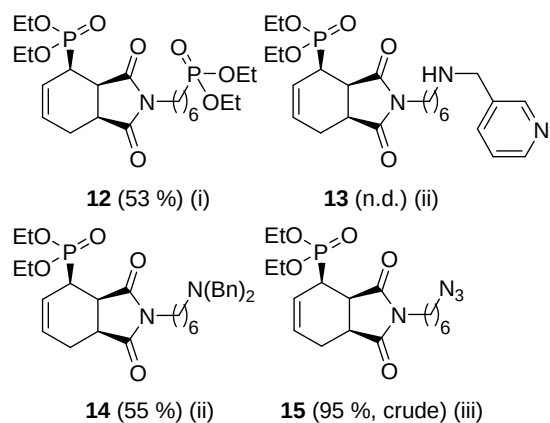
The Michaelis-Becker reaction which failed with the chloride precursor **5b**, could be successfully performed starting from the corresponding iodide **11**. Accordingly, a second phosphonate group was introduced by iodide substitution, yielding the diphosphonated product **12** (Scheme 4). The substitution by primary and secondary amines was also possible (Scheme 4). An excess of picolamine was necessary for a complete conversion into **13**; unfortunately, picolamine could not be totally eliminated neither by solvent-solvent extraction nor by column chromatography. With one equivalent of dibenzylamine, the complete conversion into **14** was observed but the product was isolated with moderate yields after purification. Reaction of **11** with tetrabutylammonium azide in refluxing acetonitrile furnished quantitatively **15** (Scheme 4); the advancement of the substitution was followed by FT-IR spectroscopy (C-N₃ bond). The product **15**, protected

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

against light, was not purified because of the instability of azide function on silica gel.



Scheme 3. Derivatives obtained from alcohol **5g**. Reagents and conditions: (i) Acid chloride, Et₃N, DCM, reflux; (ii) ClPO(OEt)₂, Et₃N, DCM, reflux (iii) phthalimide, DEAD, Ph₃P-PS, THF, -78 °C to reflux; (iv) I₂, Ph₃P-PS, imidazole, THF, r.t..

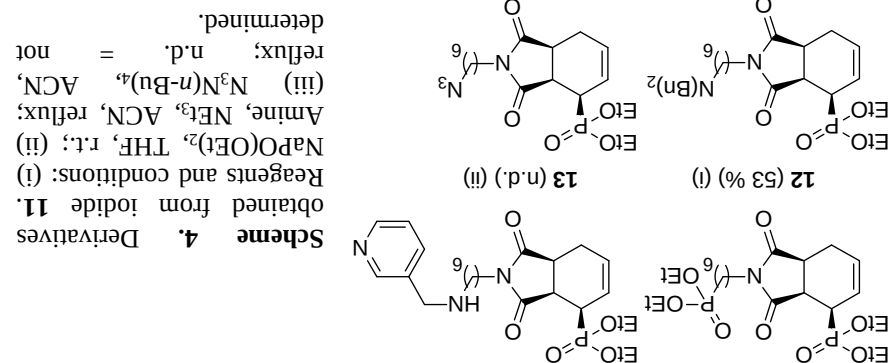


Scheme 4. Derivatives obtained from iodide **11**. Reagents and conditions: (i) NaPO(OEt)₂, THF, r.t.; (ii) Amine, NEt₃, ACN, reflux; (iii) N₃N(*n*-Bu)₄, ACN, reflux; n.d. = not determined.

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

against light, was not purified because of the instability of azide function on silica gel.

Scheme 3. Derivatives obtained from alcohol **5g**. Reagents and conditions: (i) Acid chloride, Et₃N, DCM, reflux; (ii) ClPO(OEt)₂, Et₃N, DCM, reflux (iii) phthalimide, DEAD, Ph₃P-PS, THF, -78 °C to reflux; (iv) I₂, Ph₃P-PS, imidazole, THF, r.t..



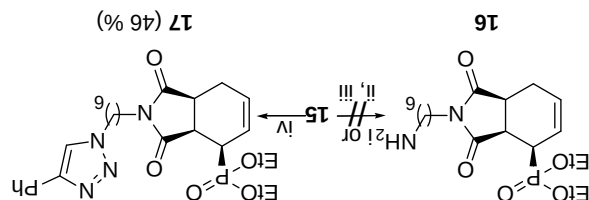
Scheme 4. Derivatives obtained from iodide **11**. Reagents and conditions: (i) NaPO(OEt)₂, THF, r.t.; (ii) Amine, NEt₃, ACN, reflux; (iii) N₃N(*n*-Bu)₄, ACN, reflux; n.d. = not determined.

Representative ligands were considered for coordination with di- and trivalent metal cations in ethanol (EtOH) and acetonitrile (ACN). Solutions of ligands (0.5 mM) were treated with 5 equivalents of anhydrous M(II)(ClO₄)₂ or M(III)(NO₃)₃ salts, and the mixtures were analyzed by HRMS in the electrospray (ESI) mode, a mild method allowing the transfer of the complexes in the gas phase with the conservation of non-covalent bonds (see Experimental section).^[19] All the complexes identified by ESI-

2.1HRMS-ESI analysis

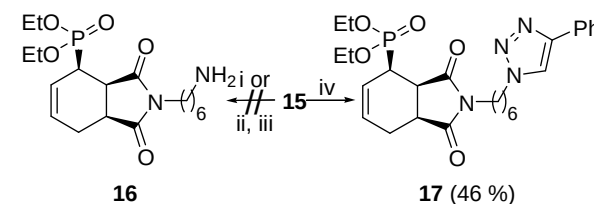
2. Metal coordination study

Scheme 5. Derivatives obtained from azide **15**. Reagents and conditions: (i) Ph₃P-PS, THF, r.t., H₂O-THF, reflux; (ii) H₂, Pd/C, AcOH, EtOH, r.t.; (iii) HCO₂NH₄, Pd/C, EtOH, reflux. (iv) Phenylacetylene, CuSO₄·5H₂O, sodium ascorbate, *t*-BuOH-H₂O, r.t..



The free amine **16** (FG = NH₂) was desirable as starting material for the further elaboration of triazole and tetrazole motifs. Deprotection of the phthalimido group of **10** (FG = FtN) could not be performed under conditions compatible with the stability of the phosphonate ester and selectivity *versus* the imide function fused to the six-membered ring. The dibenzyle motif of **14** (FG = NBn₂) could not be properly deprotected, and all attempts to reduce **15** (FG = N₃) failed: catalytic hydrogenation, hydrogen transfer and Staudinger reaction were tested without results (**Scheme 5**) and only recovery of degradation products. Interestingly, crude azide **15** could be engaged in a CuAAC reaction to furnish the triazole **17** with a maximum conversion of 74 % and an isolated yield to 46 % after column chromatography.

The free amine **16** (FG = NH₂) was desirable as starting material for the further elaboration of triazole and tetrazole motifs. Deprotection of the phthalimido group of **10** (FG = FtN) could not be performed under conditions compatible with the stability of the phosphonate ester and selectivity *versus* the imide function fused to the six-membered ring. The dibenzyle motif of **14** (FG = NBn₂) could not be properly deprotected, and all attempts to reduce **15** (FG = N₃) failed: catalytic hydrogenation, hydrogen transfer and Staudinger reaction were tested without results (**Scheme 5**) and only recovery of degradation products. Interestingly, crude azide **15** could be engaged in a CuAAC reaction to furnish the triazole **17** with a maximum conversion of 74 % and an isolated yield to 46 % after column chromatography.



Scheme 5. Derivatives obtained from azide **15**. Reagents and conditions: (i) Ph₃P-PS, THF, r.t., H₂O-THF, reflux; (ii) H₂, Pd/C, AcOH, EtOH, r.t.; (iii) HCO₂NH₄, Pd/C, EtOH, reflux. (iv) Phenylacetylene, CuSO₄·5H₂O, sodium ascorbate, *t*-BuOH-H₂O, r.t..

2. Metal coordination study

2.1HRMS-ESI analysis

Representative ligands were considered for coordination with di- and trivalent metal cations in ethanol (EtOH) and acetonitrile (ACN). Solutions of ligands (0.5 mM) were treated with 5 equivalents of anhydrous M(II)(ClO₄)₂ or M(III)(NO₃)₃ salts, and the mixtures were analyzed by HRMS in the electrospray (ESI) mode, a mild method allowing the transfer of the complexes in the gas phase with the conservation of non-covalent bonds (see Experimental section).^[19] All the complexes identified by ESI-

HRMS are monocharged and possess one or two poorly coordinating counter-anion(s): one perchlorate anion in the case of divalent metal and two nitrate anions in the case of trivalent metal. The results were confirmed by fragmentation experiments in the mass source: perchloric acid or nitric acid fragments were lost (see Experimental section and **Tables 1** and **2** in Supporting Information).

The main complexes formed with the cycloadducts **5f**, **5g** and **5h** (see **Scheme 2** and **Table 1**) with alcohol as ancillary function (FG = OH) on their lateral chains were [1L : 1M] and [2L : 1M] complexes. Results collected in **Table 3** give the relative percentages of [1L : 1M] and [2L : 1M] complexes formed in EtOH and ACN, considering the most abundant complex (for each experiment) as 100%. Corresponding atomic compositions and exact masses are given as supporting information; the structures are confirmed by the isotopic massifs. Zn^{2+} , Eu^{3+} and La^{3+} formed quasi exclusively [1L : 1M] complexes with the three ligands **5f**, **5g** and **5h**, in acetonitrile, a solvent able to complete the coordination sphere of the metals. In ethanol, high amounts of [2L : 1M] complexes appeared in the case of La^{3+} featuring the larger ionic radius of the studied series of cations. The effects of the length of the spacers (**5f** and **5h** with 5 atoms; **5g** with 6 atoms) and the nature of the spacers (**5f** and **5g** with an alkyl chain; **5h** including an ether function) were not significant. It is worthy of note that contamination of the ligands **5f**, **5g** and **5h** with the diene dimer (**5k**, see **Scheme 2**) was clearly visible in this HRMS study. Although not detected in the ^1H and ^{31}P NMR spectra, **5k** in traces amount (< 1 %) formed [1L : 1M] complexes with Zn^{2+} (entries 1, 4, 7). In one case (entry 9), a [1L : 1M] complex with Na^+ was observed for the crown ether-like ligand **5h** (Na^+ is a usual contaminant in ESI).

HRMS are monocharged and possess one or two poorly coordinating counter-anion(s): one perchlorate anion in the case of divalent metal and two nitrate anions in the case of trivalent metal. The results were confirmed by fragmentation experiments in the mass source: perchloric acid or nitric acid fragments were lost (see Experimental section and **Tables 1** and **2** in Supporting Information).

The main complexes formed with the cycloadducts **5f**, **5g** and **5h** (see **Scheme 2** and **Table 1**) with alcohol as ancillary function (FG = OH) on their lateral chains were [1L : 1M] and [2L : 1M] complexes. Results collected in **Table 3** give the relative percentages of [1L : 1M] and [2L : 1M] complexes formed in EtOH and ACN, considering the most abundant complex (for each experiment) as 100%. Corresponding atomic compositions and exact masses are given as supporting information; the structures are confirmed by the isotopic massifs. Zn^{2+} , Eu^{3+} and La^{3+} formed quasi exclusively [1L : 1M] complexes with the three ligands **5f**, **5g** and **5h**, in acetonitrile, a solvent able to complete the coordination sphere of the metals. In ethanol, high amounts of [2L : 1M] complexes appeared in the case of La^{3+} featuring the larger ionic radius of the studied series of cations. The effects of the length of the spacers (**5f** and **5h** with 5 atoms; **5g** with 6 atoms) and the nature of the spacers (**5f** and **5g** with an alkyl chain; **5h** including an ether function) were not significant. It is worthy of note that contamination of the ligands **5f**, **5g** and **5h** with the diene dimer (**5k**, see **Scheme 2**) was clearly visible in this HRMS study. Although not detected in the ^1H and ^{31}P NMR spectra, **5k** in traces amount (< 1 %) formed [1L : 1M] complexes with Zn^{2+} (entries 1, 4, 7). In one case (entry 9), a [1L : 1M] complex with Na^+ was observed for the crown ether-like ligand **5h** (Na^+ is a usual contaminant in ESI).

Table 3. Relative abundance of [1L : 1M] and [2L : 1M] complexes in ethanol and acetonitrile for the cycloadducts **5f-h**.

Entry	Ligand (L) [a]	Metal (M) [b]	Relative % of complexes			
			EtOH		ACN	
			[1L : 1M]	[2L : 1M]	[1L : 1M]	[2L : 1M]
1 [c]	5f	Zn ²⁺	100	3	100	6
2	5f	Eu ³⁺	100	0	100	1
3	5f	La ³⁺	93	100	100	18
4 [c]	5g	Zn ²⁺	100	3	100	5
5	5g	Eu ³⁺	100	0	100	0
6	5g	La ³⁺	77	100	100	5
7 [c]	5h	Zn ²⁺	100	0	100	0
8	5h	Eu ³⁺	100	0	100	0
9 [d]	5h	La ³⁺	100	44	100	0

[a] structures of L given in **Scheme 2** and **Table 1**.

[b] M²⁺(ClO₄)₂ and M³⁺(NO₃)₃ salts.

[c] Contamination with [(**5k**.Zn)(ClO₄)]⁺.

[d] Contamination with (**5h**.Na)⁺.

Next, the behaviour of molecules equipped with acetoacetyl- (**6**), pyridyl- (**7**) and triazolyl- (**17**) terminal groups, and molecules with two *P*-containing functions (**5i**, **5j**, **9**, **12**) was studied *versus* a series of divalent (Ca²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺) and trivalent cations (Eu³⁺, Sm³⁺, La³⁺, Gd³⁺) in ethanol solutions. In all cases, [1L : 1M] complexes were identified by HRMS-ESI, without occurrence of [2L : 1M] complexes, nor complexes resulting from the presence of the contaminant **5k**. These results are consistent with the better coordination ability of ligands **5i-j**, **6**, **7**, **9**, **12** and **17** comparatively to **5f-h**.

Lastly, competition experiments were performed considering either two ligands *versus* one given metallic cation or two metallic cations *versus* one given ligand.

Table 3. Relative abundance of [1L : 1M] and [2L : 1M] complexes in ethanol and acetonitrile for the cycloadducts **5f-h**.

Entry	Ligand (L) [a]	Metal (M) [b]	Relative % of complexes			
			EtOH		ACN	
			[1L : 1M]	[2L : 1M]	[1L : 1M]	[2L : 1M]
1 [c]	5f	Zn ²⁺	100	3	100	6
2	5f	Eu ³⁺	100	0	100	1
3	5f	La ³⁺	93	100	100	18
4 [c]	5g	Zn ²⁺	100	3	100	5
5	5g	Eu ³⁺	100	0	100	0
6	5g	La ³⁺	77	100	100	5
7 [c]	5h	Zn ²⁺	100	0	100	0
8	5h	Eu ³⁺	100	0	100	0
9 [d]	5h	La ³⁺	100	44	100	0

[a] structures of L given in **Scheme 2** and **Table 1**.

[b] M²⁺(ClO₄)₂ and M³⁺(NO₃)₃ salts.

[c] Contamination with [(**5k**.Zn)(ClO₄)]⁺.

[d] Contamination with (**5h**.Na)⁺.

Next, the behaviour of molecules equipped with acetoacetyl- (**6**), pyridyl- (**7**) and triazolyl- (**17**) terminal groups, and molecules with two *P*-containing functions (**5i**, **5j**, **9**, **12**) was studied *versus* a series of divalent (Ca²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺) and trivalent cations (Eu³⁺, Sm³⁺, La³⁺, Gd³⁺) in ethanol solutions. In all cases, [1L : 1M] complexes were identified by HRMS-ESI, without occurrence of [2L : 1M] complexes, nor complexes resulting from the presence of the contaminant **5k**. These results are consistent with the better coordination ability of ligands **5i-j**, **6**, **7**, **9**, **12** and **17** comparatively to **5f-h**.

Lastly, competition experiments were performed considering either two ligands *versus* one given metallic cation or two metallic cations *versus* one given ligand.

Table 4. Competition experiments: selectivity of pairs of ligands (0.25 mM for each ligand) *versus* one given cation (5 equiv); n.d. = not determined.

		Pairs of ligands					
	Column	1	2	3	4	5	6
Entry	Cations	9/5g	17/5g	9/7	9/12	12/5i	5j/5i
1	Zn ²⁺	4.26	1.83	9.21	1.66	9.33	1.24
2	Ca ²⁺	1.47	1.45	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	Gd ³⁺	2.89	2.66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	La ³⁺	1.10	1.35	1.08	1.16	n.d.	n.d.
5	Eu ³⁺	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.17	1.57

For the competition tests between two ligands, the selectivity (**Table 4**) was calculated from the ratio of complexes formed from each ligand (area under the mass peaks, considering all types of complexes, [1L : 1M], [1L : 1M : EtOH] and [2L : 1M]). Considering the reference ligand **5g** (FG = OH), the introduction of an additional phosphate function (**9**) and triazole motif (**17**) increased the complexing ability of the phosphonated half-cage framework (columns 1 and 2), particularly *versus* Zn²⁺ and Gd³⁺ cations. The competition between the phosphate (**9**) and pyridyl (**7**) ligands was in favour of the phosphorus moieties for complexing Zn²⁺ (column 3). However the efficacy of the phosphate (**9**) and phosphonate (**12**) functions appeared quite similar (column 4). Lastly, pairs of ligands with two *P*-containing functions were compared: the dimeric molecule **5i** was about ten times less efficient than **12** *versus* Zn²⁺ complexation, while both dimers **5j** and **5i** (differing by the nature of the spacer) were almost equipotent (columns 5 and 6). The behaviour of the ligands with two *P*-containing functions (**12**, **5i**, **5j**) *versus* Eu³⁺ was quite similar (columns 5 and 6).

Competitions of one ligand (0.5 mM) *versus* two metals (2.5 equiv for each metal) were also performed in ethanol. The reference cycloadducts **5f-h** (FG = OH) appeared selective for Eu³⁺ *versus* La³⁺ (selectivity Eu³⁺/La³⁺ = 15.5 (**5f**); 17.5 (**5g**); 27.6 (**5h**)). In this experiment, the effect of the spacer nature was more visible: **5h** including an ether function is twice more potent than **5f** with the corresponding alkyl spacer. The ligands functionalized by

Table 4. Competition experiments: selectivity of pairs of ligands (0.25 mM for each ligand) *versus* one given cation (5 equiv); n.d. = not determined.

		Pairs of ligands					
	Column	1	2	3	4	5	6
Entry	Cations	9/5g	17/5g	9/7	9/12	12/5i	5j/5i
1	Zn ²⁺	4.26	1.83	9.21	1.66	9.33	1.24
2	Ca ²⁺	1.47	1.45	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	Gd ³⁺	2.89	2.66	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	La ³⁺	1.10	1.35	1.08	1.16	n.d.	n.d.
5	Eu ³⁺	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1.17	1.57

For the competition tests between two ligands, the selectivity (**Table 4**) was calculated from the ratio of complexes formed from each ligand (area under the mass peaks, considering all types of complexes, [1L : 1M], [1L : 1M : EtOH] and [2L : 1M]). Considering the reference ligand **5g** (FG = OH), the introduction of an additional phosphate function (**9**) and triazole motif (**17**) increased the complexing ability of the phosphonated half-cage framework (columns 1 and 2), particularly *versus* Zn²⁺ and Gd³⁺ cations. The competition between the phosphate (**9**) and pyridyl (**7**) ligands was in favour of the phosphorus moieties for complexing Zn²⁺ (column 3). However the efficacy of the phosphate (**9**) and phosphonate (**12**) functions appeared quite similar (column 4). Lastly, pairs of ligands with two *P*-containing functions were compared: the dimeric molecule **5i** was about ten times less efficient than **12** *versus* Zn²⁺ complexation, while both dimers **5j** and **5i** (differing by the nature of the spacer) were almost equipotent (columns 5 and 6). The behaviour of the ligands with two *P*-containing functions (**12**, **5i**, **5j**) *versus* Eu³⁺ was quite similar (columns 5 and 6).

Competitions of one ligand (0.5 mM) *versus* two metals (2.5 equiv for each metal) were also performed in ethanol. The reference cycloadducts **5f-h** (FG = OH) appeared selective for Eu³⁺ *versus* La³⁺ (selectivity Eu³⁺/La³⁺ = 15.5 (**5f**); 17.5 (**5g**); 27.6 (**5h**)). In this experiment, the effect of the spacer nature was more visible: **5h** including an ether function is twice more potent than **5f** with the corresponding alkyl spacer. The ligands functionalized by

The diphosphonated ligand **12**, showing excellent metal coordination properties in ESI-HRMS, was selected for a more detailed study with a luminescent cation. This ligand is not fluorescent *per se*. The stoichiometry of the ligand **12** : Eu(III) complex was determined by the difference of emission intensity between “free” Eu(III) cation, from Eu(NO₃)₃.5H₂O solution, and coordinated Eu(III) cation in its complex with **12**. When the excitation was made on Eu(III) (λ = 395 nm), small difference of emission intensities was observed between “free” Eu(III) nitrate and ligand **12** : Eu(III) coordination complex, so titration was impossible using this excitation wavelength. When the excitation was made on ligand **12** (λ = 244 nm), the energy of ligand was partially transferred on the complex metallic core *via* an antenna effect and the coordination complex between **12** and Eu(III) became more photoluminescent than “free” Eu(III). The concentration of ligand was conserved as almost constant during the titration and a concentrated solution of Eu(NO₃)₃.5H₂O in acetonitrile was added by aliquots to the solution of **12** in acetonitrile. After each addition, a photoluminescence spectrum in emission mode was acquired in the Eu(III) zone wavelengths (500-700 nm), after excitation at 244 nm (**Figure 2**). A titration curve is drawn by recording the photoluminescence intensity of the most intense Eu(III) band, corresponding to the ⁵D₀->⁷F₂ transition, ^[20] as a function of the [Eu(III)] / [ligand **12**] concentration ratio (**Figure 3**). The

2.2 Photoluminescence

The HRMS study allowed to obtain information about the nature of the formed complexes and the ligands selectivity towards different metal cations in the gas phase. This method does not give access to the real stoichiometry of the complexes, in solution or in solid state. Since the isolation of crystalline complexes was not possible, the stoichiometry was determined by titration in solution.

an additional phosphate group (**9**) and triazole groups (**17**) were more coordinant for Zn²⁺ than for Mn²⁺ (selectivity Zn²⁺/Mn²⁺ = 6.50 (**9**); 8.75 (**17**)) and for La³⁺ (selectivity Zn²⁺/La³⁺ = 8.91 (**9**)). The compounds **9** and **17** were also more coordinant for Gd³⁺ (selectivity Gd³⁺/La³⁺ = 5.08 (**9**); 10.06 (**17**)) and Sm³⁺ (selectivity Sm³⁺/La³⁺ = 9.16 (**9**)) than for La³⁺.

an additional phosphate group (**9**) and triazole groups (**17**) were more coordinant for Zn²⁺ than for Mn²⁺ (selectivity Zn²⁺/Mn²⁺ = 6.50 (**9**); 8.75 (**17**)) and for La³⁺ (selectivity Zn²⁺/La³⁺ = 8.91 (**9**)). The compounds **9** and **17** were also more coordinant for Gd³⁺ (selectivity Gd³⁺/La³⁺ = 5.08 (**9**); 10.06 (**17**)) and Sm³⁺ (selectivity Sm³⁺/La³⁺ = 9.16 (**9**)) than for La³⁺.

The HRMS study allowed to obtain information about the nature of the formed complexes and the ligands selectivity towards different metal cations in the gas phase. This method does not give access to the real stoichiometry of the complexes, in solution or in solid state. Since the isolation of crystalline complexes was not possible, the stoichiometry was determined by titration in solution.

2.2 Photoluminescence

The diphosphonated ligand **12**, showing excellent metal coordination properties in ESI-HRMS, was selected for a more detailed study with a luminescent cation. This ligand is not fluorescent *per se*. The stoichiometry of the ligand **12** : Eu(III) complex was determined by the difference of emission intensity between “free” Eu(III) cation, from Eu(NO₃)₃.5H₂O solution, and coordinated Eu(III) cation in its complex with **12**. When the excitation was made on Eu(III) (λ = 395 nm), small difference of emission intensities was observed between “free” Eu(III) nitrate and ligand **12** : Eu(III) coordination complex, so titration was impossible using this excitation wavelength. When the excitation was made on ligand **12** (λ = 244 nm), the energy of ligand was partially transferred on the complex metallic core *via* an antenna effect and the coordination complex between **12** and Eu(III) became more photoluminescent than “free” Eu(III). The concentration of ligand was conserved as almost constant during the titration and a concentrated solution of Eu(NO₃)₃.5H₂O in acetonitrile was added by aliquots to the solution of **12** in acetonitrile. After each addition, a photoluminescence spectrum in emission mode was acquired in the Eu(III) zone wavelengths (500-700 nm), after excitation at 244 nm (**Figure 2**). A titration curve is drawn by recording the photoluminescence intensity of the most intense Eu(III) band, corresponding to the ⁵D₀->⁷F₂ transition, ^[20] as a function of the [Eu(III)] / [ligand **12**] concentration ratio (**Figure 3**). The

curve presents two inflexion points (A and B) which correspond to two different complexes formed in solution: the [2L : 1M] complex is observed for low Eu(III) concentration (A), whereas the [2L : 3M] ligand **12** : Eu(III) complex is formed at high Eu(III) concentration (B). The complexes were recovered as viscous oils and their cristallization was impossible, so the exact structures deduced from X-ray diffraction analysis of monocrystals are not accessible.

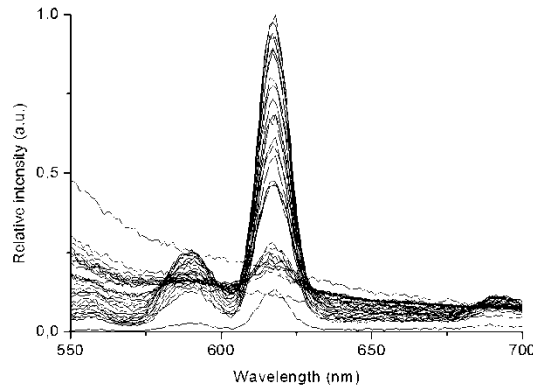


Figure 2. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 244 nm) for the titration of ligand **12** from the ligand **12** : Eu(III) complex in acetonitrile solution. Initial concentration of **12** = 0.113 M; addition of Eu(NO₃)₃.5H₂O from 0.00 equiv to 3.08 equiv from aliquots of 0.05 equiv.

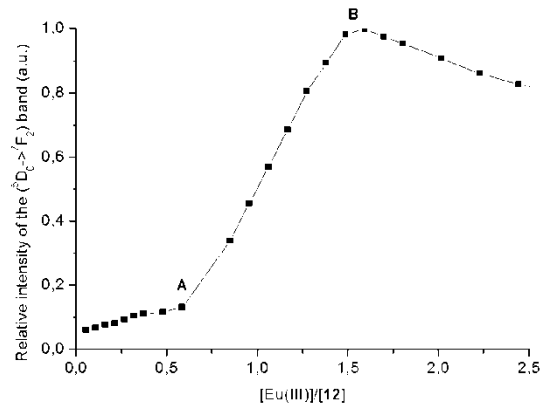


Figure 3. Titration curve for the stoichiometry determination of Eu(III) : ligand **12** complex in acetonitrile solution.

curve presents two inflexion points (A and B) which correspond to two different complexes formed in solution: the [2L : 1M] complex is observed for low Eu(III) concentration (A), whereas the [2L : 3M] ligand **12** : Eu(III) complex is formed at high Eu(III) concentration (B). The complexes were recovered as viscous oils and their cristallization was impossible, so the exact structures deduced from X-ray diffraction analysis of monocrystals are not accessible.

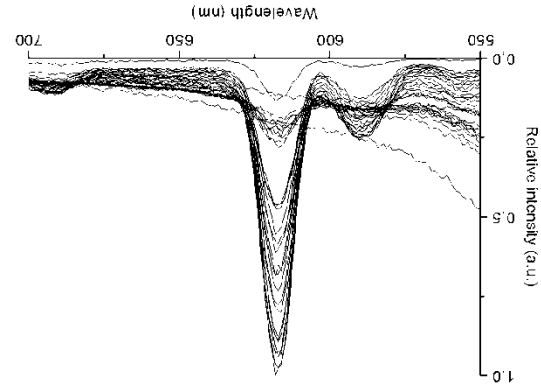


Figure 2. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 244 nm) for the titration of ligand **12** from the ligand **12** : Eu(III) complex in acetonitrile solution. Initial concentration of **12** = 0.113 M; addition of Eu(NO₃)₃.5H₂O from 0.00 equiv to 3.08 equiv from aliquots of 0.05 equiv.

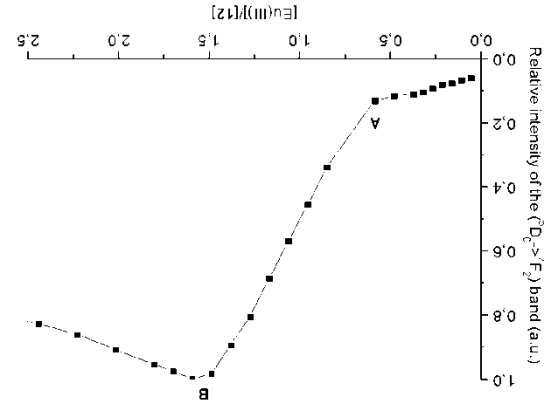
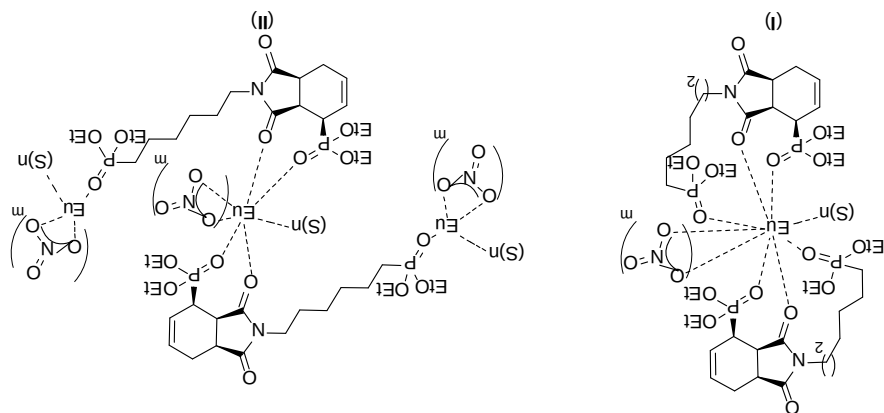


Figure 3. Titration curve for the stoichiometry determination of Eu(III) : ligand **12** complex in acetonitrile solution.

We have successfully exploited the [4+2] cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene on *N*-maleimide derivatives to produce a small library of phosphonated bicyclic cycloadducts, particularly well adapted for metal cations coordination thanks to their butterfly shape that brings P=O (from diene) and C=O (from dienophile) functions in spatial proximity. A short arm (5 to 6 atoms) terminated by different functional groups (FG), and fixed on the imide nitrogen atom, has been designed to achieve a good coordinating pocket. These ancillary groups were introduced before the DA reaction, *i.e.* during the preparation of dienophiles (FG = Cl, CN, NHBoc,

Conclusions

Figure 4. Possible structures of ligand **12** : Eu(III) complexes in acetonitrile solutions. S = H₂O or ACN, m = 2, 3, 4, n > 0. **I**: structure at low Eu(III) concentration; **II**: structure at high Eu(III) concentration.



At low Eu(III) concentration, two ligands coordinate one metallic core. This stoichiometry is compatible with the coordination number of Eu(III) considering the involvement of two functions on the half-cage scaffold (phosphoryl and carbonyl groups) and two additional intramolecular coordinations by the terminal phosphonate group of the *N*-lateral chain. The coordination sphere of Eu(III) is completed by nitrate counter-ion and/or by weakly coordinant molecules such as water or acetonitrile. At high concentration of Eu(III), two ligands coordinate three metal cations. We hypothesize that each additional phosphonate group coordinates another Eu(III) cation than the one trapped by the half-cage structure (**Figure 4**).

At low Eu(III) concentration, two ligands coordinate one metallic core. This stoichiometry is compatible with the coordination number of Eu(III) considering the involvement of two functions on the half-cage scaffold (phosphoryl and carbonyl groups) and two additional intramolecular coordinations by the terminal phosphonate group of the *N*-lateral chain. The coordination sphere of Eu(III) is completed by nitrate counter-ion and/or by weakly coordinant molecules such as water or acetonitrile. At high concentration of Eu(III), two ligands coordinate three metal cations. We hypothesize that each additional phosphonate group coordinates another Eu(III) cation than the one trapped by the half-cage structure (**Figure 4**).

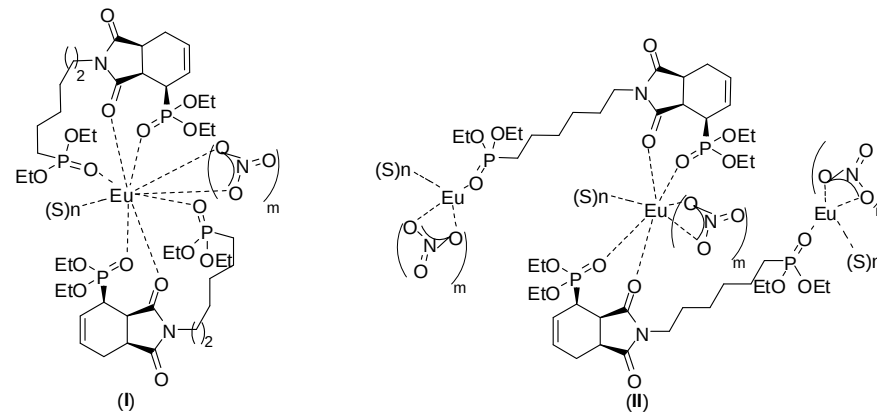


Figure 4. Possible structures of ligand **12** : Eu(III) complexes in acetonitrile solutions. S = H₂O or ACN, m = 2, 3, 4, n > 0. **I**: structure at low Eu(III) concentration; **II**: structure at high Eu(III) concentration.

Conclusions

We have successfully exploited the [4+2] cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene on *N*-maleimide derivatives to produce a small library of phosphonated bicyclic cycloadducts, particularly well adapted for metal cations coordination thanks to their butterfly shape that brings P=O (from diene) and C=O (from dienophile) functions in spatial proximity. A short arm (5 to 6 atoms) terminated by different functional groups (FG), and fixed on the imide nitrogen atom, has been designed to achieve a good coordinating pocket. These ancillary groups were introduced before the DA reaction, *i.e.* during the preparation of dienophiles (FG = Cl, CN, NHBoc,

CCH, OH, Mal.), or after the DA reaction by the post-functionalization of two key cycloadducts, namely **5g** (FG = OH) and **11** (FG = I), itself derived from **5g**. According to this latter strategy, the best coordinating groups could be inserted (FG = Acac, Pyridyl, OPO(OEt)₂, PO(OEt)₂). Unfortunately, all attempts to synthesize the amine derivative **16** (FG = NH₂) from the precursors **5d** (FG = NHBoc), **10** (FG = FtN), **14** (FG = NBN₂) and **15** (FG = N₃) failed. So the construction of azole motifs was not possible, except the phenyl-triazol motif of **17** formed by CuAAC reaction from **15** (FG = N₃) and phenylacetylene. It is worthy of note that the reverse CuAAC reaction of **5e** (FG = CCH) and phenylazide led to untractable mixtures. Beside the phosphonated bicyclic molecules equipped with a functionalized spacer-arm (**6** to **9**, **12**, **17**), two dimeric ligands (**5i**, **5j**) were obtained by reaction of phosphonodiene with *bis*-maleimides (**3i**, **3j**). All the cited compounds have been purified (often with great difficulties due to the presence of the diene dimer (**5k**) and phosphonated degradation products), and characterized by NMR spectroscopy. Their all-*cis* stereochemistry was confirmed by the H₆-P, H₁-H₆ and H₅-H₆ coupling constants.

The capacity of complexing metal cations in solution was demonstrated by ESI-HRMS analyses. Exclusively [1L : 1M] complexes with Ca²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺, Eu³⁺, Sm³⁺, La³⁺ and Gd³⁺ were identified in the case of functionalized ligands (**6**, **7**, **9**, **12**, **17**) and dimeric ligands (**5i**, **5j**); most probably P=O and C=O functions from the bicyclic core and FG (or Maleimide) are involved in the coordination sphere (see **Figure 1**). As a matter of fact, the reference compounds **5f-5h** equipped with a poorly coordinating function (FG = OH) gave [1L : 1M] and [2L : 1M] complexes, mainly with La³⁺. The beneficial effect of the functionalized arm was further demonstrated through competition experiments *versus* **5g** (FG = OH): the best ancillary groups are the triazole, phosphate and phosphonate groups, and this is particularly visible in the complexation of Zn²⁺. Selectivity of particular ligands for one metal cation has been observed but the results cannot be easily correlated with the ionic radii, nor in the frame of the HSAB theory. Lastly, the photoluminescence properties of the complexe(s) formed between Eu³⁺ and the diphosphonated ligand **12** allowed the titration in solution, showing the evolution of the complex stoichiometry from [2L : 1M] to [2L : 3M] when the concentration of Eu³⁺ increases. The use of such

The capacity of complexing metal cations in solution was demonstrated by ESI-HRMS analyses. Exclusively [1L : 1M] complexes with Ca²⁺, Zn²⁺, Mn²⁺, Mg²⁺, Eu³⁺, Sm³⁺, La³⁺ and Gd³⁺ were identified in the case of functionalized ligands (**6**, **7**, **9**, **12**, **17**) and dimeric ligands (**5i**, **5j**); most probably P=O and C=O functions from the bicyclic core and FG (or Maleimide) are involved in the coordination sphere (see **Figure 1**). As a matter of fact, the reference compounds **5f-5h** equipped with a poorly coordinating function (FG = OH) gave [1L : 1M] and [2L : 1M] complexes, mainly with La³⁺. The beneficial effect of the functionalized arm was further demonstrated through competition experiments *versus* **5g** (FG = OH): the best ancillary groups are the triazole, phosphate and phosphonate groups, and this is particularly visible in the complexation of Zn²⁺. Selectivity of particular ligands for one metal cation has been observed but the results cannot be easily correlated with the ionic radii, nor in the frame of the HSAB theory. Lastly, the photoluminescence properties of the complexe(s) formed between Eu³⁺ and the diphosphonated ligand **12** allowed the titration in solution, showing the evolution of the complex stoichiometry from [2L : 1M] to [2L : 3M] when the concentration of Eu³⁺ increases. The use of such

CCH, OH, Mal.), or after the DA reaction by the post-functionalization of two key cycloadducts, namely **5g** (FG = OH) and **11** (FG = I), itself derived from **5g**. According to this latter strategy, the best coordinating groups could be inserted (FG = Acac, Pyridyl, OPO(OEt)₂, PO(OEt)₂). Unfortunately, all attempts to synthesize the amine derivative **16** (FG = NH₂) from the precursors **5d** (FG = NHBoc), **10** (FG = FtN), **14** (FG = NBN₂) and **15** (FG = N₃) failed. So the construction of azole motifs was not possible, except the phenyl-triazol motif of **17** formed by CuAAC reaction from **15** (FG = N₃) and phenylacetylene. It is worthy of note that the reverse CuAAC reaction of **5e** (FG = CCH) and phenylazide led to untractable mixtures. Beside the phosphonated bicyclic molecules equipped with a functionalized spacer-arm (**6** to **9**, **12**, **17**), two dimeric ligands (**5i**, **5j**) were obtained by reaction of phosphonodiene with *bis*-maleimides (**3i**, **3j**). All the cited compounds have been purified (often with great difficulties due to the presence of the diene dimer (**5k**) and phosphonated degradation products), and characterized by NMR spectroscopy. Their all-*cis* stereochemistry was confirmed by the H₆-P, H₁-H₆ and H₅-H₆ coupling constants.

complexes for the fabrication of hybrid materials endowed with light-responsive properties is under study.

Experimental Section

1. Synthesis

All syntheses were performed under argon atmosphere. The chemicals purchased from Acros Organic, Alfa Aesar and Sigma-Aldrich were of reagent grade and used without purification. TLC analyses were performed on aluminium plates coated with silica gel *Merck 60 F-254* and flash column chromatographies over silica gel (230-400 mesh). Visualization of TLC plates was performed under a UV lamp (254 nm) and using *p*-anisaldehyde or KMnO_4 . Analytical grade solvents were used for reactions and solvents used for column chromatographies were technical solvents distilled before use. Reactions under microwave heating were conducted in sealed tubes using *MicroSYNTH* equipment (*Milestone Srl*). NMR spectra were recorded on a *Bruker AVANCE II 300* spectrometer operating at 300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C and 121 MHz for ^{31}P , and on a *Bruker AVANCE II 500* spectrometer operating at 500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C , 202 MHz for ^{31}P . Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane as the internal standard ($\delta = 0.0$ ppm) for ^1H spectra. The internal standard is the deuterated chloroform for the ^{13}C spectra ($\delta = 77.16$ ppm). ^{31}P downfield shifts (δ) are expressed with a positive sign, using 85% H_3PO_4 in H_2O as external standard. Spectra are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (Hz), integration, and assignment. The atoms numbering does not follow the IUPAC rules. The dienyl protons are referred to as the protons 1 to 6 because this motif is common to all the cycloadducts (see **Table 2**). Melting points (mp) were determined on a *Büchi B-540* apparatus calibrated with caffeine, vanillin and phenacetin. Infrared spectra (IR) were recorded by transmittance with a *Shimadzu FTIR-8400S* equipment and the absorption bands are reported in cm^{-1} . Products are analyzed as thin films deposited on a Se-Zn crystal by evaporation from CHCl_3 solutions. The intensity of peaks is noted by (w), (m) and (s), respectively for weak, medium and strong. Mass spectra (MS) were recorded with a *LCQ Finnigan*

All syntheses were performed under argon atmosphere. The chemicals purchased from Acros Organic, Alfa Aesar and Sigma-Aldrich were of reagent grade and used without purification. TLC analyses were performed on aluminium plates coated with silica gel *Merck 60 F-254* and flash column chromatographies over silica gel (230-400 mesh). Visualization of TLC plates was performed under a UV lamp (254 nm) and using *p*-anisaldehyde or KMnO_4 . Analytical grade solvents were used for reactions and solvents used for column chromatographies were technical solvents distilled before use. Reactions under microwave heating were conducted in sealed tubes using *MicroSYNTH* equipment (*Milestone Srl*). NMR spectra were recorded on a *Bruker AVANCE II 300* spectrometer operating at 300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C and 121 MHz for ^{31}P , and on a *Bruker AVANCE II 500* spectrometer operating at 500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C , 202 MHz for ^{31}P . Chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane as the internal standard ($\delta = 0.0$ ppm) for ^1H spectra. The internal standard is the deuterated chloroform for the ^{13}C spectra ($\delta = 77.16$ ppm). ^{31}P downfield shifts (δ) are expressed with a positive sign, using 85% H_3PO_4 in H_2O as external standard. Spectra are reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (Hz), integration, and assignment. The atoms numbering does not follow the IUPAC rules. The dienyl protons are referred to as the protons 1 to 6 because this motif is common to all the cycloadducts (see **Table 2**). Melting points (mp) were determined on a *Büchi B-540* apparatus calibrated with caffeine, vanillin and phenacetin. Infrared spectra (IR) were recorded by transmittance with a *Shimadzu FTIR-8400S* equipment and the absorption bands are reported in cm^{-1} . Products are analyzed as thin films deposited on a Se-Zn crystal by evaporation from CHCl_3 solutions. The intensity of peaks is noted by (w), (m) and (s), respectively for weak, medium and strong. Mass spectra (MS) were recorded with a *LCQ Finnigan*

1. Synthesis

Experimental Section

complexes for the fabrication of hybrid materials endowed with light-responsive properties is under study.

MAT and the masses are reported in Dalton. High Resolution Mass Spectrometry analyses (HRMS) were carried out at the University College London.

General procedure for cycloaddition to diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (method A).

A mixture of diene (1 equiv) and *N*-functionalized maleimide **3a-e** (1 equiv) in dimethylformamide (molar ratio **3** : DMF = 80 : 20 to 90 : 10) was vigorously stirred at 120 °C for 4-12 h. The advancement of the reaction was controlled by ³¹P NMR. The reaction mixture was directly purified by column chromatography on silica gel.

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-2*H*-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5a**).

N-(*n*-Hexyl)-maleimide **3a** (0.073 g, 0.403 mmol) and diene (0.077 g, 0.403 mmol) gave **5a** as a brown oil (70 mg, 48 %). Rf [ethyl acetate] = 0.4 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.09 (dt, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, ³J_{3,4} = 4.7 Hz and ⁴J_{3,p} = ³J_{3,4'} = 1.7 Hz, C(3)-H, 1H), 5.99 (dt, ³J_{2,3} = 8.5 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 5.9 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, C(2)-H, 1H), 4.19 (q, ³J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.09 (q, ³J = 7.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.46 (m, NCH₂, 2H), 3.33 (ddd, ³J_{6,p} = 18.8 Hz, ³J_{5,6} = 9.4 Hz and ³J_{1,6} = 6.4 Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4',5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.2 Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, ¹J_{1,p} = 22.8 Hz and ³J_{1,6} = ³J_{1,2} = 6.0 Hz, C(1)-H, 1H), 2.72 (dq, ²J_{4,4'} = 16.3 Hz, ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = ³J_{3,4} = 4.0 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.0 Hz, C(4)-H, 1H), 2.25 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.3 Hz, ³J_{4',5} = 8.3 Hz, ³J_{3,4'} = 5.3 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{4',6} = ⁵J_{1,4'} = 1.7 Hz, C(4)-H', 1H), 1.56 (tt, ³J = 7.2 Hz and ³J = 7.0 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.32 (t, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.31 (t, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.28-1.24 (m, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, N(CH₂)₃CH₂CH₂CH₃ and N(CH₂)₄CH₂CH₃, 6H), 0.87 (t, ³J = 6.9 Hz, N(CH₂)₄CH₂CH₃, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.4 Hz, C=O), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.3 Hz, C(3)), 124.3 (d, ²J_{2,p} = 7.7 Hz, C(2)), 63.1 (d, ²J = 6.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.9 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.7 (d, ²J_{6,p} = 3.4 Hz, C(6)), 39.0 (s, NCH₂), 39.0 (d, ³J_{5,p} = 9.0 Hz, C(5)), 34.1 (d, ¹J_{1,p} = 146.4 Hz, C(1)), 31.4 (s, N(CH₂)₃CH₂CH₂CH₃, 27.5 (s, NCH₂CH₂), 26.5 (s, N(CH₂)₂CH₂), 22.9 (s, C(4)), 22.5 (s, N(CH₂)₄CH₂CH₃), 16.4 (d, ³J = 5.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-2*H*-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5a**).
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.09 (dt, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, ³J_{3,4} = 4.7 Hz and ⁴J_{3,p} = ³J_{3,4'} = 1.7 Hz, C(3)-H, 1H), 5.99 (dt, ³J_{2,3} = 8.5 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 5.9 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{2,4} = 1.5 Hz, C(2)-H, 1H), 4.19 (q, ³J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.09 (q, ³J = 7.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.46 (m, NCH₂, 2H), 3.33 (ddd, ³J_{6,p} = 18.8 Hz, ³J_{5,6} = 9.4 Hz and ³J_{1,6} = 6.4 Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4',5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.2 Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, ¹J_{1,p} = 22.8 Hz and ³J_{1,6} = ³J_{1,2} = 6.0 Hz, C(1)-H, 1H), 2.72 (dq, ²J_{4,4'} = 16.3 Hz, ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = ³J_{3,4} = 4.0 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.0 Hz, C(4)-H, 1H), 2.25 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.3 Hz, ³J_{4',5} = 8.3 Hz, ³J_{3,4'} = 5.3 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{4',6} = ⁵J_{1,4'} = 1.7 Hz, C(4)-H', 1H), 1.56 (tt, ³J = 7.2 Hz and ³J = 7.0 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.32 (t, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.31 (t, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.28-1.24 (m, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₂CH₃, N(CH₂)₃CH₂CH₂CH₃ and N(CH₂)₄CH₂CH₃, 6H), 0.87 (t, ³J = 6.9 Hz, N(CH₂)₄CH₂CH₃, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.4 Hz, C=O), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.3 Hz, C(3)), 124.3 (d, ²J_{2,p} = 7.7 Hz, C(2)), 63.1 (d, ²J = 6.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.9 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.7 (d, ²J_{6,p} = 3.4 Hz, C(6)), 39.0 (s, NCH₂), 39.0 (d, ³J_{5,p} = 9.0 Hz, C(5)), 34.1 (d, ¹J_{1,p} = 146.4 Hz, C(1)), 31.4 (s, N(CH₂)₃CH₂CH₂CH₃, 27.5 (s, NCH₂CH₂), 26.5 (s, N(CH₂)₂CH₂), 22.9 (s, C(4)), 22.5 (s, N(CH₂)₄CH₂CH₃), 16.4 (d, ³J = 5.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-2*H*-isoindol-4-phosphonate-

column chromatography on silica gel.

controlled by ³¹P NMR. The reaction mixture was directly purified by column chromatography on silica gel. The advancement of the reaction was controlled by ³¹P NMR. The reaction mixture was directly purified by column chromatography on silica gel.

General procedure for cycloaddition to diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (method A).

A mixture of diene (1 equiv) and *N*-functionalized maleimide **3a-e** (1 equiv) in dimethylformamide (molar ratio **3** : DMF = 80 : 20 to 90 : 10) was vigorously stirred at 120 °C for 4-12 h. The advancement of the reaction was controlled by ³¹P NMR. The reaction mixture was directly purified by column chromatography on silica gel.

MAT and the masses are reported in Dalton. High Resolution Mass Spectrometry analyses (HRMS) were carried out at the University College London.

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-chlorohexyl)-2H-isindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5b**). **5b** (0.224 g, 1.038 mmol) and diene (0.198 g, 1.038 mmol) gave **5b** as a yellow oil (244 mg, 58 %). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.3 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.12-6.05 (m, C(3)-H, 1H), 6.03-5.95 (m, C(2)-H, 1H), 4.25-4.11 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.08 (q, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.51 (t, ³J = 6.7 Hz, CH₂Cl, 2H), 3.48-3.43 (m, NCH₂, 2H), 3.32 (ddd, ³J_{6,p} = 18.8 Hz, ³J_{5,6} = 9.3 Hz and ³J_{1,6} = 6.6 Hz, C(6)-H, 1H), 3.10 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 9.2 Hz and ³J_{4,5} = 4.2 Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, ¹J_{1,p} = 22.7 Hz, ³J_{1,2} = 5.8 Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (m, ²J_{4,4'} = 16.5 Hz, C(4)-H, 1H), 2.39-2.30 (m, C(4)-H', 1H), 1.75 (tt, ³J = 7.3 Hz and ³J = 6.9 Hz, CH₂CH₂Cl, 2H), 1.57 (quint., ³J = 7.5 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.44 (tt, ³J = 7.7 Hz and ³J = 7.4 Hz, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂Cl, 2H), 1.36 (tt, ³J = 7.5 Hz and ³J = 7.0 Hz, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Cl, 2H), 1.31 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30 (t, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30-1.22 (m, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Cl, 2H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.0 Hz, C=O), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.3 Hz, C(3)), 124.3 (d, ²J_{2,p} = 7.5 Hz, C(2)), 63.1 (d, ²J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.0 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 44.9 (s, CH₂Cl), 40.7 (d, ²J_{6,p} = 3.1 Hz, C(6)), 38.9 (d, ³J_{5,p} = 9.6 Hz, C(5)), 38.8 (s, NCH₂), 34.1 (d, ¹J_{1,p} = 146.4 Hz, C(1)), 32.4 (s, CH₂CH₂Cl), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.4 (s, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂Cl), 26.1 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Cl), 22.9 (s, C(4)), 16.4 (d, ³J = 6.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4 (d, ³J = 6.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂) ; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 25.90 ; IR (ν, cm⁻¹) : 2930 (w), 2858 (w), 1778 (w, C=O), 1697 (s, C=O), 1439 (m), 1402 (m), 1254 (m, P=O), 1056 (m), 1024 (s, P-O), 960 (s, P-O), 754 (w) ; MS (APCI, positive mode) m/z (%) [M+H], 372.11 (100%) [M], 345.12 (2%) [M+H-CH₂=CH₂], 344.11 (13%) [M-CH₂=CH₂], 317.18 (1%) [M+H-2 CH₂=CH₂], 316.16 (6 %) [M-2 CH₂=CH₂], 298.04 (1%) [M-2 CH₂=CH₂-H₂O] ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+H] : Calcd for C₁₈H₃₁NO₅P: 372.1940, Found : 372.1928 (100).

(d, ³J = 6.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 14.0 (s, N(CH₂)₅CH₃) ; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 25.90 ; IR (ν, cm⁻¹) : 2930 (w), 2858 (w), 1778 (w, C=O), 1697 (s, C=O), 1439 (m), 1402 (m), 1254 (m, P=O), 1056 (m), 1024 (s, P-O), 960 (s, P-O), 754 (w) ; MS (APCI, positive mode) m/z (%) 373.12 (19%) [M+H], 372.11 (100%) [M], 345.12 (2%) [M+H-CH₂=CH₂], 344.11 (13%) [M-CH₂=CH₂], 317.18 (1%) [M+H-2 CH₂=CH₂], 316.16 (6 %) [M-2 CH₂=CH₂], 298.04 (1%) [M-2 CH₂=CH₂-H₂O] ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+H] : Calcd for C₁₈H₃₁NO₅P: 372.1940, Found : 372.1928 (100).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-chlorohexyl)-2H-isindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5b**).

N-(6-Chlorohexyl)-maleimide **3b** (0.224 g, 1.038 mmol) and diene (0.198 g, 1.038 mmol) gave **5b** as a yellow oil (244 mg, 58 %). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.3 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.12-6.05 (m, C(3)-H, 1H), 6.03-5.95 (m, C(2)-H, 1H), 4.25-4.11 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.08 (q, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.51 (t, ³J = 6.7 Hz, CH₂Cl, 2H), 3.48-3.43 (m, NCH₂, 2H), 3.32 (ddd, ³J_{6,p} = 18.8 Hz, ³J_{5,6} = 9.3 Hz and ³J_{1,6} = 6.6 Hz, C(6)-H, 1H), 3.10 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 9.2 Hz and ³J_{4,5} = 4.2 Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, ¹J_{1,p} = 22.7 Hz, ³J_{1,2} = 5.8 Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (m, ²J_{4,4'} = 16.5 Hz, C(4)-H, 1H), 2.39-2.30 (m, C(4)-H', 1H), 1.75 (tt, ³J = 7.3 Hz and ³J = 6.9 Hz, CH₂CH₂Cl, 2H), 1.57 (quint., ³J = 7.5 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.44 (tt, ³J = 7.7 Hz and ³J = 7.4 Hz, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂Cl, 2H), 1.36 (tt, ³J = 7.5 Hz and ³J = 7.0 Hz, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Cl, 2H), 1.31 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30 (t, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30-1.22 (m, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Cl, 2H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.0 Hz, C=O), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.3 Hz, C(3)), 124.3 (d, ²J_{2,p} = 7.5 Hz, C(2)), 63.1 (d, ²J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.0 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 44.9 (s, CH₂Cl), 40.7 (d, ²J_{6,p} = 3.1 Hz, C(6)), 38.9 (d, ³J_{5,p} = 9.6 Hz, C(5)), 38.8 (s, NCH₂), 34.1 (d, ¹J_{1,p} = 146.4 Hz, C(1)), 32.4 (s, CH₂CH₂Cl), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.4 (s, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂Cl), 26.1 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Cl), 22.9 (s, C(4)), 16.4 (d, ³J = 6.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4 (d, ³J = 6.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂) ; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.10 ; IR (ν, cm⁻¹) : 2988 (m), 2931 (m), 2860 (w), 1776 (m, C=O), 1699 (s, C=O), 1402 (s), 1047 (s), 1228 (m, P=O), 1022 (s, P-O), 960 (s, P-O), 788 (s), 754 (s, C-Cl), (), 681 (w) ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(6-cyanohexyl)-2*H*-isindol-4-

phosphonate-1,3-dione (5c).

N-(6-cyanoohexyl)-maleimide **3c** (0.658 g, 3.19 mmol) and diene (0.607 g, 3.19 mmol) gave **5c** as a yellow oil (0.607 g, 48 %) after column chromatography on silica gel (elution with ethyl acetate then acetonitrile). Rf [ethyl acetate] : 0.3 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.12-6.06

(100).
m/z (%) [M+Na]: Calcd for $C_{19}H_{29}N_2O_5NaP$: 419.1712, Found: 419.1692
1024 (s, P-O), 962 (s, P-O), 754 (m); HRMS (MALDI-TOF, positive mode)
(w, CN), 1737 (s, C=O), 1708 (s, C=O), 1357 (m), 1217 (s, P=O), 1051 (s),
MHZ, $CDCl_3$) δ : 25.98; IR (ν , cm^{-1}): 2970 (m), 2945 (m), 2858 (m), 2243
 $PO(OCH_2CH_3)_2$, 16.3 (d , $^3J = 6.9$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$); ^{31}P NMR (202
 $N(CH_2)_4CH_2CH_2CN$, 22.8 (s, C(4)), 17.0 (s, CH_2CN), 16.4 (d , $^3J = 6.4$ Hz,
 NCH_2CH_2 , 27.2 (s, $N(CH_2)_2CH_2$), 25.9 (s, $N(CH_2)_3CH_2CH_2CN$), 25.2 (s,
 $^3J_{5,p} = 8.8$ Hz, C(5)), 38.6 (s, NCH_2), 34.0 (d , $^1J_{1,p} = 146.0$ Hz, C(1)), 28.1 (s,
61.9 (d , $^7J = 7.0$ Hz, $PO(CH_2CH_3)_2$), 40.7 (d , $^3J_{6,p} = 2.9$ Hz, C(6)), 38.8 (d ,
 $^7J_{2,p} = 7.7$ Hz, C(2)), 119.7 (s, CN), 63.0 (d , $^7J = 6.4$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$),
C=O), 176.5 (d , $^3J = 3.6$ Hz, C=O), 130.3 (d , $^3J_{3,p} = 12.2$ Hz, C(3)), 124.3 (d ,
 $N(CH_2)_3CH_2CH_2CN$ (125 MHz, $CDCl_3$); δ : 179.1 (s,
1.30 (m, $PO(OCH_2CH_3)_2$ and $N(CH_2)_2CH_2CH_2CN$ or $N(CH_2)_3CH_2CH_2Cl$, 2H),
Hz and $^3J = 7.5$ Hz, $N(CH_2)_2CH_2CH_2CN$ or $N(CH_2)_3CH_2CH_2Cl$, 2H),
2H), 1.58 (tt, $^3J = 8.0$ Hz and $^3J = 7.5$ Hz, CH_2CH_2CN , 2H), 1.46 (tt, $^3J = 7.6$
1.64 (m, NCH_2CH_2 , 2H), 1.64 (tt, $^3J = 7.5$ Hz and $^3J = 7.3$ Hz, NCH_2CH_2 ,
2H), 1.58 (tt, $^3J = 8.0$ Hz and $^3J = 7.5$ Hz, CH_2CH_2CN , 2H), 1.46 (tt, $^3J = 7.6$
C(4)-H, 1H), 2.40-2.35 (m, C(4)-H, 1H), 2.34 (t , $^3J = 7.1$ Hz, CH_2CN , 2H),
Hz, $^3J_{1,6} = 6.3$ Hz, $^3J_{1,2} = 5.6$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.76-2.68 (m, $^7J_{4,4'} = 16.4$ Hz,
 $^3J_{5,6} = 9.2$ Hz, and $^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.98 (ddd, $^1J_{1,p} = 22.9$
(ddd, $^3J_{6,p} = 18.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 7.2$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td,
2H), 4.11-4.04 (m, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 3.49-3.44 (m, NCH_2 , 2H), 3.32
(m, C(3)-H, 1H), 6.02-5.94 (m, C(2)-H, 1H), 4.24-4.12 (m, $PO(OCH_2CH_3)_2$

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-*t*-butylhexylcarbamate)-2*H*-isindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5d**).

(%)[M+H]: Calcd for C₁₈H₃₀NO₅ClP: 406.1550, Found: 406.1530 (100); [M+Na]:.428.1333 (38); [M+H-CH₂=CH₂]:.378.1212 (16); [M+H-2CH₂=CH₂]:.350.0928 (12).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-cyanoethyl)-2*H*-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5c**).

N-(6-Cyanoethyl)-maleimide **3c** (0.658 g, 3.19 mmol) and diene (0.607 g, 3.19 mmol) gave **5c** as a yellow oil (0.607 g, 48 %) after column chromatography on silica gel (elution with ethyl acetate then acetonitrile).

Rf [ethyl acetate] : 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.12-6.06 (m, C(3)-H, 1H), 6.02-5.94 (m, C(2)-H, 1H), 4.24-4.12 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 4.11-4.04 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 3.49-3.44 (m, NCH_2 , 2H), 3.32 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 18.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 7.2$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{5,6} = ^3J_{4',5} = 9.2$ Hz, and $^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.98 (ddd, $^1J_{1,\text{P}} = 22.9$ Hz, $^3J_{1,6} = 6.3$ Hz, $^3J_{1,2} = 5.6$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.76-2.68 (m, $^2J_{4,4'} = 16.4$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.40-2.35 (m, C(4)-H', 1H), 2.34 (t, $^3J = 7.1$ Hz, CH_2CN , 2H), 1.64 (m, NCH_2CH_2 , 2H), 1.64 (tt, $^3J = 7.5$ Hz and $^3J = 7.3$ Hz, NCH_2CH_2 , 2H), 1.58 (tt, $^3J = 8.0$ Hz and $^3J = 7.5$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, 2H), 1.46 (tt, $^3J = 7.6$ Hz and $^3J = 7.5$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ or $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, 2H), 1.30 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ and $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$ or $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$, 8H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.1 (s, C=O), 176.5 (d, $^3J = 3.6$ Hz, C=O), 130.3 (d, $^3J_{3,\text{P}} = 12.2$ Hz, C(3)), 124.3 (d, $^2J_{2,\text{P}} = 7.7$ Hz, C(2)), 119.7 (s, CN), 63.0 (d, $^2J = 6.4$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.9 (d, $^2J = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.7 (d, $^3J_{6,\text{P}} = 2.9$ Hz, C(6)), 38.8 (d, $^3J_{5,\text{P}} = 8.8$ Hz, C(5)), 38.6 (s, NCH_2), 34.0 (d, $^1J_{1,\text{P}} = 146.0$ Hz, C(1)), 28.1 (s, NCH_2CH_2), 27.2 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 25.9 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CN}$), 25.2 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$), 22.8 (s, C(4)), 17.0 (s, CH_2CN), 16.4 (d, $^3J = 6.4$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.3 (d, $^3J = 6.9$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 25.98 ; IR (ν , cm^{-1}): 2970 (m), 2945 (m), 2858 (m), 2243 (w, CN), 1737 (s, C=O), 1708 (s, C=O), 1357 (m), 1217 (s, P=O), 1051 (s), 1024 (s, P-O), 962 (s, P-O), 754 (m) ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) $[\text{M}+\text{Na}]$: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{NaP}$: 419.1712, Found: 419.1692 (100).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-*t*-butylhexylcarbamate)-2*H*-isoindol-4- phosphonate-1,3-dione (**5d**).

N-(Hex-5-ynyl)-maleimide **3e** (66 mg, 0.374 mmol) and diene (71 mg, 0.374 mmol) gave **5d** as a yellow oil (256 mg, 68 %). Rf [ethyl acetate] : 0.3 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.08 (dt, ³J_{2,3} = 9.3 Hz, ³J_{3,4} = ⁴J_{3,5} = 4.6 Hz and ³J_{3,4} = ⁴J_{3,p} = 1.7 Hz, C(3)-H, 1H), 5.98 (dt, ³J_{2,3} = 9.3 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 6.0 Hz and ⁴J_{2,4} = ⁴J_{2,4} = 1.9 Hz, C(2)-H, 1H), 4.73 (br s, NHBoc, 1H), 4.23-4.11 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.07 (q, ³J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.49-3.40 (m, NCH₂, 2H), 3.31 (ddd, ³J_{6,p} = 19.2 Hz, ³J_{5,6} = 9.3 Hz and ³J_{1,6} = 6.7 Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.3 Hz, C(5)-H, 1H), 3.07 (t, ³J = 7.2 Hz, CH₂NHBoc, 2H), 2.97 (ddd, ¹J_{1,p} = 22.6 Hz, ³J_{1,6} = 5.9 Hz and ³J_{1,2} = 5.8 Hz, C(1)-H, 1H), 2.70 (dq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz, ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = ³J_{3,4} = 4.1 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.4 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.3 Hz, ³J_{4,5} = 8.4 Hz, ³J_{3,4} = 5.4 Hz and ⁴J_{2,4} = ⁴J_{4,6} = ⁵J_{4,p} = 1.7 Hz, C(4)-H', 1H), 1.54 (tt, ³J = 7.4 Hz and ³J = 7.0 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.48-1.43 (m, CH₂CH₂CN, 2H), 1.42 (s, CH₃(Boc), 9H), 1.33-1.26 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃CN and N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂CN, 10H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.4 Hz, C=O), 156.0 (s, C=O (Boc)), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.2 Hz, C(3)), 124.2 (d, ²J_{2,p} = 7.8 Hz, C(2)), 78.8 (s, Cq(Boc)), 63.0 (d, ²J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.8 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.6 (d, ²J_{6,p} = 3.3 Hz, C(6)), 40.3 (s, CH₂NHBoc), 38.8 (d, ³J_{5,p} = 8.2 Hz, C(5)), 38.7 (s, NCH₂), 33.9 (d, ¹J_{1,p} = 146.1 Hz, C(1)), 29.7 (s, CH₂CH₂NHBoc), 28.4 (s, CH₃(Boc)), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.3 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NHBoc or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NHBoc), 26.2 (s, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NHBoc or N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NHBoc), 22.8 (s, C(4)), 16.3 (d, ³J_{6,p} = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³J = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.15 ; IR (ν, cm⁻¹): 2975 (m), 2937 (m), 2856 (w), 1776 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1523 (s), 1402 (s), 1365 (m), 1248 (s, P=O), 1165 (s), 1053 (s), 1024 (s, P-O), 962 (s, P-O), 752 (s), 681 (w) ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na] Calcd for C₂₃H₃₉N₂O₇NaP: 509.2393, Found: 509.2380 (100); [M+Na-CH₃]:.493.2612 (9); [M+Na-2CH₂=CH₂] or [M+Na-C(CH₃)₂]:.453.1799 (6); [M+Na-PO(OEt)₂]:.387.2039 (7).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hex-5-ynyl)-2*H*-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5e**).
[M+Na-CH₃]:.493.2612 (9); [M+Na-2CH₂=CH₂] or [M+Na-C(CH₃)₂]:.453.1799 (6); [M+Na-PO(OEt)₂]:.387.2039 (7).

N-(*N'*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-6-aminoethyl)-maleimide **3d** (0.229 g, 0.776 mmol) and diene (0.147 g, 0.776 mmol) gave **5d** as a yellow oil (256 mg, 68 %). Rf [ethyl acetate] : 0.3 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.08 (dt, ³J_{2,3} = 9.3 Hz, ³J_{3,4} = ⁴J_{3,5} = 4.6 Hz and ³J_{3,4} = ⁴J_{3,p} = 1.7 Hz, C(3)-H, 1H), 5.98 (dt, ³J_{2,3} = 9.3 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 6.0 Hz and ⁴J_{2,4} = ⁴J_{2,4} = 1.9 Hz, C(2)-H, 1H), 4.73 (br s, NHBoc, 1H), 4.23-4.11 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.07 (q, ³J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.49-3.40 (m, NCH₂, 2H), 3.31 (ddd, ³J_{6,p} = 19.2 Hz, ³J_{5,6} = 9.3 Hz and ³J_{1,6} = 6.7 Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.3 Hz, C(5)-H, 1H), 3.07 (t, ³J = 7.2 Hz, CH₂NHBoc, 2H), 2.97 (ddd, ¹J_{1,p} = 22.6 Hz, ³J_{1,6} = 5.9 Hz and ³J_{1,2} = 5.8 Hz, C(1)-H, 1H), 2.70 (dq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz, ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = ³J_{3,4} = 4.1 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.4 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.3 Hz, ³J_{4,5} = 8.4 Hz, ³J_{3,4} = 5.4 Hz and ⁴J_{2,4} = ⁴J_{4,6} = ⁵J_{4,p} = 1.7 Hz, C(4)-H', 1H), 1.54 (tt, ³J = 7.4 Hz and ³J = 7.0 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.48-1.43 (m, CH₂CH₂CN, 2H), 1.42 (s, CH₃(Boc), 9H), 1.33-1.26 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃CN and N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂CN, 10H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.4 Hz, C=O), 156.0 (s, C=O (Boc)), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.2 Hz, C(3)), 124.2 (d, ²J_{2,p} = 7.8 Hz, C(2)), 78.8 (s, Cq(Boc)), 63.0 (d, ²J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.8 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.6 (d, ²J_{6,p} = 3.3 Hz, C(6)), 40.3 (s, CH₂NHBoc), 38.8 (d, ³J_{5,p} = 8.2 Hz, C(5)), 38.7 (s, NCH₂), 33.9 (d, ¹J_{1,p} = 146.1 Hz, C(1)), 29.7 (s, CH₂CH₂NHBoc), 28.4 (s, CH₃(Boc)), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.3 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NHBoc or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NHBoc), 26.2 (s, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NHBoc or N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NHBoc), 22.8 (s, C(4)), 16.3 (d, ³J_{6,p} = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³J = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.15 ; IR (ν, cm⁻¹): 2975 (m), 2937 (m), 2856 (w), 1776 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1523 (s), 1402 (s), 1365 (m), 1248 (s, P=O), 1165 (s), 1053 (s), 1024 (s, P-O), 962 (s, P-O), 752 (s), 681 (w) ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na] Calcd for C₂₃H₃₉N₂O₇NaP: 509.2393, Found: 509.2380 (100); [M+Na-CH₃]:.493.2612 (9); [M+Na-2CH₂=CH₂] or [M+Na-C(CH₃)₂]:.453.1799 (6); [M+Na-PO(OEt)₂]:.387.2039 (7).

N-(*N'*-(*t*-Butyloxycarbonyl)-6-aminoethyl)-maleimide **3d** (0.229 g, 0.776 mmol) and diene (0.147 g, 0.776 mmol) gave **5d** as a yellow oil (256 mg, 68 %). Rf [ethyl acetate] : 0.3 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.08 (dt, ³J_{2,3} = 9.3 Hz, ³J_{3,4} = ⁴J_{3,5} = 4.6 Hz and ³J_{3,4} = ⁴J_{3,p} = 1.7 Hz, C(3)-H, 1H), 5.98 (dt, ³J_{2,3} = 9.3 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 6.0 Hz and ⁴J_{2,4} = ⁴J_{2,4} = 1.9 Hz, C(2)-H, 1H), 4.73 (br s, NHBoc, 1H), 4.23-4.11 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.07 (q, ³J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.49-3.40 (m, NCH₂, 2H), 3.31 (ddd, ³J_{6,p} = 19.2 Hz, ³J_{5,6} = 9.3 Hz and ³J_{1,6} = 6.7 Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.3 Hz, C(5)-H, 1H), 3.07 (t, ³J = 7.2 Hz, CH₂NHBoc, 2H), 2.97 (ddd, ¹J_{1,p} = 22.6 Hz, ³J_{1,6} = 5.9 Hz and ³J_{1,2} = 5.8 Hz, C(1)-H, 1H), 2.70 (dq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz, ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = ³J_{3,4} = 4.1 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.4 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.3 Hz, ³J_{4,5} = 8.4 Hz, ³J_{3,4} = 5.4 Hz and ⁴J_{2,4} = ⁴J_{4,6} = ⁵J_{4,p} = 1.7 Hz, C(4)-H', 1H), 1.54 (tt, ³J = 7.4 Hz and ³J = 7.0 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.48-1.43 (m, CH₂CH₂CN, 2H), 1.42 (s, CH₃(Boc), 9H), 1.33-1.26 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃CN and N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂CN, 10H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.4 Hz, C=O), 156.0 (s, C=O (Boc)), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.2 Hz, C(3)), 124.2 (d, ²J_{2,p} = 7.8 Hz, C(2)), 78.8 (s, Cq(Boc)), 63.0 (d, ²J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.8 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.6 (d, ²J_{6,p} = 3.3 Hz, C(6)), 40.3 (s, CH₂NHBoc), 38.8 (d, ³J_{5,p} = 8.2 Hz, C(5)), 38.7 (s, NCH₂), 33.9 (d, ¹J_{1,p} = 146.1 Hz, C(1)), 29.7 (s, CH₂CH₂NHBoc), 28.4 (s, CH₃(Boc)), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.3 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NHBoc or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NHBoc), 26.2 (s, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NHBoc or N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NHBoc), 22.8 (s, C(4)), 16.3 (d, ³J_{6,p} = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³J = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.15 ; IR (ν, cm⁻¹): 2975 (m), 2937 (m), 2856 (w), 1776 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1523 (s), 1402 (s), 1365 (m), 1248 (s, P=O), 1165 (s), 1053 (s), 1024 (s, P-O), 962 (s, P-O), 752 (s), 681 (w) ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na] Calcd for C₂₃H₃₉N₂O₇NaP: 509.2393, Found: 509.2380 (100); [M+Na-CH₃]:.493.2612 (9); [M+Na-2CH₂=CH₂] or [M+Na-C(CH₃)₂]:.453.1799 (6); [M+Na-PO(OEt)₂]:.387.2039 (7).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hex-5-ynyl)-2*H*-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5e**).

N-(Hex-5-ynyl)-maleimide **3e** (66 mg, 0.374 mmol) and diene (71 mg, 0.374 mmol) gave **5d** as a yellow oil (256 mg, 68 %).

mmol) gave **5e** as a brown oil (63 mg, 46 %). Rf [ethyl acetate] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.12-6.04 (m, C(3)-H, 1H), 6.02-5.93 (m, C(2)-H, 1H), 4.22-4.11 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 4.10-4.01 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, C(4)-H', 1H), 2.19 (dt, $^3J = 6.4$ Hz and $^4J = 3.4$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$, 2H), 2.19 (t, $^4J = 3.2$ Hz, $\text{CH}(\text{alkyne})$, 1H), 1.74-1.64 (m, NCH_2CH_2 , 2H), 1.52-1.46 (m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, 2H), 1.30 (t, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.28 (t, $^3J = 6.5$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.1 (s, C=O), 176.4 (d, $^3J_{9,\text{P}} = 3.5$ Hz, C=O), 130.3 (d, $^3J_{3,\text{P}} = 12.2$ Hz, C(3)), 124.2 (d, $^2J_{2,\text{P}} = 7.5$ Hz, C(2)), 83.7 (s, Cq(alkyne)), 68.7 (s, CH(alkyne)), 63.0 (d, $^2J = 6.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.8 (d, $^2J = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.6 (d, $^2J_{6,\text{P}} = 2.6$ Hz, C(6)), 38.8 (d, $^3J_{5,\text{P}} = 8.7$ Hz, C(5)), 38.3 (s, NCH_2), 33.9 (d, $^1J_{1,\text{P}} = 146.2$ Hz, C(1)), 26.6 (s, NCH_2CH_2), 25.5 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 22.8 (s, C(4)), 17.9 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 16.3 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.3 (d, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 26.09 ; IR (ν , cm^{-1}) : 3226 (w, CH alkyne), 2995 (m), 2941 (m), 2864 (m), 2112 (w, CCH alkyne), 1776 (w, C=O), 1695 (s, C=O), 1402 (s), 1226 (P=O, m), 1047 (s), 1020 (P-O, s), 960 (P-O, s), 680 (w) ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{NaP}$: 390.1446, Found: 390.1438 (100).

General procedure for cycloaddition to diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (method B).

A neat mixture of diene (1 equiv) and *N*- functionalized maleimide (1 equiv) was vigorously stirred at 120 °C for 5-7 h. The advancement of the reaction was controlled by TLC and by NMR (^1H , with the evolution of the dienyli multiplet and ^{31}P with the apparition of the cycloadduct peak). Heating in a microwave oven gave the same results (100 °C; 600 W). The reaction mixture was directly purified by column chromatography on silica gel.

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-(hexahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-2*H*-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5g**).

N-(6-Hydroxyhexyl)-maleimide **3g** (0.104 g, 0.530 mmol) and diene (0.101

N-(6-Hydroxyhexyl)-maleimide **3g** (0.104 g, 0.530 mmol) and diene (0.101 phosphonate-1,3-dione (**5g**).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-(hexahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-2*H*-isoindol-4-

mixture was directly purified by column chromatography on silica gel. microwave oven gave the same results (100 °C; 600 W). The reaction multiplet and ^{31}P with the apparition of the cycloadduct peak). Heating in a was controlled by TLC and by NMR (^1H , with the evolution of the dienyli A neat mixture of diene (1 equiv) and *N*- functionalized maleimide (1 equiv) butadiene (method B).

General procedure for cycloaddition to diethyl 1-phosphono-1,3-

(100). m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5\text{NaP}$: 390.1446, Found: 390.1438 1020 (P-O, s), 960 (P-O, s), 680 (w) ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) alkyne), 1776 (w, C=O), 1695 (s, C=O), 1402 (s), 1226 (P=O, m), 1047 (s), cm^{-1}) : 3226 (w, CH alkyne), 2995 (m), 2941 (m), 2864 (m), 2112 (w, CCH 6.6 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 26.09 ; IR (ν , 17.9 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$), 16.3 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.3 (d, $^3J = 146.2$ Hz, C(1)), 26.6 (s, NCH_2CH_2), 25.5 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 22.8 (s, C(4)), 2.6 Hz, C(6)), 38.8 (d, $^3J_{5,\text{P}} = 8.7$ Hz, C(5)), 38.3 (s, NCH_2), 33.9 (d, $^1J_{1,\text{P}} = \text{Hz, PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.8 (d, $^2J = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.6 (d, $^2J_{6,\text{P}} = = 7.5$ Hz, C(2)), 83.7 (s, Cq(alkyne)), 68.7 (s, CH(alkyne)), 63.0 (d, $^2J = 6.3$ 176.4 (d, $^3J_{9,\text{P}} = 3.5$ Hz, C=O), 130.3 (d, $^3J_{3,\text{P}} = 12.2$ Hz, C(3)), 124.2 (d, $^2J_{2,\text{P}} \text{Hz, PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.1 (s, C=O), $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, 2H), 1.30 (t, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.28 (t, $^3J = 6.5$ $^4J = 3.2$ Hz, CH(alkyne), 1H), 1.74-1.64 (m, NCH_2CH_2 , 2H), 1.52-1.46 (m, C(4)-H', 1H), 2.19 (dt, $^3J = 6.4$ Hz and $^4J = 3.4$ Hz, $\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2$, 2H), 2.19 (t, (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m, NCH_2 , 2H), 3.31 (ddd, $^3J_{6,\text{P}} = 19.3$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.1$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, $^1J_{1,\text{P}} = 22.5$ Hz, $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.74-2.65 (dt, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.43-2.31 (m, 2H), 3.47 (m,

g, 0.530 mmol) gave **5g** as a colorless oil (0.114 g, 56 %). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:2] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.07 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{3,4} = ^4J_{3,5} = 5.8$ Hz and $^3J_{3,4} = ^4J_{3,p} = 1.4$ Hz, C(3)-H, 1H), 5.96 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{2,p} = ^3J_{1,2} = 4.7$ Hz and $^4J_{2,4} = ^4J_{2,4'} = 1.7$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.20-4.12 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 4.12-4.02 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 3.58 (br t, $^3J = 6.5$ Hz, CH_2OH , 2H), 3.44 (br t, $^3J = 6.4$ Hz, NCH_2 , 2H), 3.30 (ddd, $^3J_{6,p} = 18.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.5$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.6$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.08 (td, $^3J_{5,6} = ^3J_{4',5} = 9.2$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.5$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.95 (dt, $^3J_{1,p} = 22.7$ Hz, and $^3J_{1,2} = ^3J_{1,6} = 6.0$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.77 (br s, OH), 2.83 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,6} = ^5J_{4,p} = 4.5$ Hz and $^4J_{2,4} = 1.0$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.33(dddq, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz, $^3J_{4',5} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.3$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{1,4'} = 1.8$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.58-1.48 (m, NCH_2CH_2 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4H), 1.38-1.30 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4H), 1.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.28 (t, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.3 (s, C=O), 176.5 (d, $^3J = 4.3$ Hz, C=O), 130.4 (d, $^3J_{3,p} = 12.3$ Hz, C(3)), 124.2 (d, $^2J_{2,p} = 7.7$ Hz, C(2)), 63.1 (d, $^2J = 6.5$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 62.2 (s, CH_2OH), 62.0 (d, $^2J = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.6 (d, $^2J_{6,p} = 3.1$ Hz, C(6)), 38.8 (d, $^3J_{5,p} = 8.3$ Hz, C(5)), 38.8 (s, NCH_2), 33.9 (d, $^1J_{1,p} = 146.4$ Hz, C(1)), 32.4 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 27.5 (s, C(4)), 26.3 (s, NCH_2CH_2), 25.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 22.9 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 16.3 (d, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.3 (d, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ : 25.96 ; IR (ν , cm^{-1}) : 3743-3087 (br, m, OH), 2982 (m), 2931 (m), 2860 (m), 1776 (w, C=O), 1697 (s, C=O), 1649 (w), 1441 (m), 1402 (s), 1367 (m), 1348 (m), 1225 (s, P=O), 1049 (m), 1020 (s, P-O), 964 (s, P-O), 791 (w), 752 (w) ; MS (APCI, positive mode) m/z (%)389.05 (17%) [M+H], 388.03 (100%) [M], 370.10 (6%) [M-H₂O], 360.12 (10%) [M-CH₂=CH₂], 342.09 (13%) [M-CH₂=CH₂-H₂O], 332.15 (1%) [M-2CH₂=CH₂], 314.14 (15%) [M-2 CH₂=CH₂-H₂O], 297.12 (6%) [M+H-2CH₂=CH₂-2 H₂O], 269.15 (3%) [M+H-3 CH₂=CH₂-H₂O], 232.16 (5%) [M-2CH₂=CH₂-(CH₂)₅OH] ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{PNa}$: 410.1703, Found: 410.1697.

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-((5-hydroxyethoxy)ethyl)-2H-isoinol-4- phosphonate-1,3-dione (**5h**).

N-(2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl)-maleimide **3h** (0.209 g, 1.99 mmol) and diene (0.378 g, 1.99 mmol) furnished **5h** as a yellow oil (0.25 g, 28 %). Rf

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-((5-hydroxyethoxy)ethyl)-2H-isoinol-4- phosphonate-1,3-dione (**5h**).

N-(2-(2-Hydroxyethoxy)ethyl)-maleimide **3h** (0.209 g, 1.99 mmol) and diene (0.378 g, 1.99 mmol) furnished **5h** as a yellow oil (0.25 g, 28 %). Rf

g, 0.530 mmol) gave **5g** as a colorless oil (0.114 g, 56 %). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:2] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.07 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{3,4} = ^4J_{3,5} = 5.8$ Hz and $^3J_{3,4} = ^4J_{3,p} = 1.4$ Hz, C(3)-H, 1H), 5.96 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{2,p} = ^3J_{1,2} = 4.7$ Hz and $^4J_{2,4} = ^4J_{2,4'} = 1.7$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.20-4.12 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 4.12-4.02 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 2H), 3.58 (br t, $^3J = 6.5$ Hz, CH_2OH , 2H), 3.44 (br t, $^3J = 6.4$ Hz, NCH_2 , 2H), 3.30 (ddd, $^3J_{6,p} = 18.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.5$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.6$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.08 (td, $^3J_{5,6} = ^3J_{4',5} = 9.2$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.5$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.95 (dt, $^3J_{1,p} = 22.7$ Hz, and $^3J_{1,2} = ^3J_{1,6} = 6.0$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.77 (br s, OH), 2.83 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,6} = ^5J_{4,p} = 4.5$ Hz and $^4J_{2,4} = 1.0$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.33(dddq, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz, $^3J_{4',5} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.3$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{1,4'} = 1.8$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.58-1.48 (m, NCH_2CH_2 and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4H), 1.38-1.30 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ and $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, 4H), 1.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.28 (t, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.3 (s, C=O), 176.5 (d, $^3J = 4.3$ Hz, C=O), 130.4 (d, $^3J_{3,p} = 12.3$ Hz, C(3)), 124.2 (d, $^2J_{2,p} = 7.7$ Hz, C(2)), 63.1 (d, $^2J = 6.5$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 62.2 (s, CH_2OH), 62.0 (d, $^2J = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.6 (d, $^2J_{6,p} = 3.1$ Hz, C(6)), 38.8 (d, $^3J_{5,p} = 8.3$ Hz, C(5)), 38.8 (s, NCH_2), 33.9 (d, $^1J_{1,p} = 146.4$ Hz, C(1)), 32.4 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 27.5 (s, C(4)), 26.3 (s, NCH_2CH_2), 25.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 22.9 (s, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 16.3 (d, $^3J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.3 (d, $^3J = 6.8$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ : 25.96 ; IR (ν , cm^{-1}) : 3743-3087 (br, m, OH), 2982 (m), 2931 (m), 2860 (m), 1776 (w, C=O), 1697 (s, C=O), 1649 (w), 1441 (m), 1402 (s), 1367 (m), 1348 (m), 1225 (s, P=O), 1049 (m), 1020 (s, P-O), 964 (s, P-O), 791 (w), 752 (w) ; MS (APCI, positive mode) m/z (%)389.05 (17%) [M+H], 388.03 (100%) [M], 370.10 (6%) [M-H₂O], 360.12 (10%) [M-CH₂=CH₂], 342.09 (13%) [M-CH₂=CH₂-H₂O], 332.15 (1%) [M-2CH₂=CH₂], 314.14 (15%) [M-2 CH₂=CH₂-H₂O], 297.12 (6%) [M+H-2CH₂=CH₂-2 H₂O], 269.15 (3%) [M+H-3 CH₂=CH₂-H₂O], 232.16 (5%) [M-2CH₂=CH₂-(CH₂)₅OH] ; HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{PNa}$: 410.1703, Found: 410.1697.

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

[ethyl acetate : acetone, 1:2] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.15-6.09 (m, C(3)-H, 1H), 5.98 (app. q., $^3J_{2,3} = 7.9$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.18-4.05 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 3.72 (t, $^3J = 6.1$ Hz, CH_2OH , 1H), 3.69 (t, $^3J = 5.2$ Hz, CH_2OH , 1H), 3.66-3.61 (m, CH_2OCH_2 , 4H), 3.54 (t, $^3J = 4.3$ Hz, CH_2N , 2H), 3.34 (ddd, $^3J_{6,p} = 20.2$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^4J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.16 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.2$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.9$ Hz, C(5)-H, 1H), 3.04 (ddd, $^1J_{1,p} = 22.6$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.2$ Hz and $^3J_{1,2} = 6.1$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.72 (dq, $^3J_{4,4'} = 16.4$ Hz, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = ^5J_{4,p} = 4.4$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.44-2.40 (ddd, $^3J_{4',4} = 15.0$ Hz, $^4J_{4,5} = 7.5$ Hz and $^3J_{3,4'} = 7.4$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.32 (t, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.31 (t, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 178.9 (s, C=O), 176.3 (d, $^3J = 4.9$ Hz, C=O), 130.0 (d, $^3J_{3,p} = 12.3$ Hz, C(3)), 123.7 (d, $^2J_{2,p} = 7.9$ Hz, C(2)), 72.2 (s, CH_2OH), 67.0 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 62.7 (d, $^2J = 6.7$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.8 (d, $^2J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.1 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 40.2 (d, $^2J_{6,p} = 3.0$ Hz, C(6)), 38.5 (d, $^3J_{5,p} = 8.4$ Hz, C(5)), 38.2 (s, NCH_2), 33.6 (d, $^1J_{1,p} = 145.8$ Hz, C(1)), 22.4 (s, C(4)), 16.1 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.0 (d, $^3J = 6.5$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 25.90 ; IR (v, cm^{-1}) : 3697-3386 (large band, m, OH), 2982 (m), 2933 (m), 2918 (m), 1776 (w, C=O), 1703 (s, C=O), 1728 (w), 1441 (w), 1398 (s), 1229 (s, P=O), 1128 (m), 1051 (s), 1020 (s, P-O), 959 (s, P-O), 791 (w), 752 (w), 681 (s) ; MS (APCI, positive mode) m/z (%) = 376.11 (100%) [M+H], 348.13 (6%) [M-CH₂=CH₂] ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd: for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{PNa}$ 398.13391, Found: 398.13366; [M+K]: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{PK}$: 414.10843, Found: 414.10718, [2M+Na⁺]: Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_2\text{Na}$: 773.27291, Found: 773.27872.

General procedure for bis cycloaddition.

A mixture of diene (2 equiv) and bis-maleimide **3i-j** (1 equiv) was vigorously stirred at 140 °C for 5-7 h. The advancement of the reaction was controlled by TLC and NMR as previously. The reaction mixture was directly purified by column chromatography on silica gel.

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-bis-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**5i**).

N,N-Hexamethylen-bis-maleimide **3i** (0.36 g, 1.32 mmol) and diene (0.50 g, 2.63 mmol) furnished **5i** as a yellow oil (0.13 g, 16 %) after column

2.63 mmol) furnished **5i** as a yellow oil (0.13 g, 16 %) after column *N,N*-Hexamethylen-bis-maleimide **3i** (0.36 g, 1.32 mmol) and diene (0.50 g, 2.63 mmol) furnished **5i** as a yellow oil (0.13 g, 16 %) after column

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-bis-2H-isoindol-4-

directly purified by column chromatography on silica gel.

controlled by TLC and NMR as previously. The reaction mixture was vigorously stirred at 140 °C for 5-7 h. The advancement of the reaction was

A mixture of diene (2 equiv) and bis-maleimide **3i-j** (1 equiv) was

General procedure for bis cycloaddition.

$\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_2\text{Na}$: 773.27291, Found: 773.27872.
 $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{PK}$: 414.10843, Found: 414.10718, [2M+Na⁺]: Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_2\text{Na}$ 398.13391, Found: 398.13366; [M+K]: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{PK}$: 414.10843, Found: 414.10718, [2M+Na⁺]: Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_2\text{Na}$ 773.27291, Found: 773.27872.
[ethyl acetate : acetone, 1:2] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.15-6.09 (m, C(3)-H, 1H), 5.98 (app. q., $^3J_{2,3} = 7.9$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.18-4.05 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 3.72 (t, $^3J = 6.1$ Hz, CH_2OH , 1H), 3.69 (t, $^3J = 5.2$ Hz, CH_2OH , 1H), 3.66-3.61 (m, CH_2OCH_2 , 4H), 3.54 (t, $^3J = 4.3$ Hz, CH_2N , 2H), 3.34 (ddd, $^3J_{6,p} = 20.2$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^4J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.16 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.2$ Hz, $^3J_{4,5} = 4.9$ Hz, C(5)-H, 1H), 3.04 (ddd, $^1J_{1,p} = 22.6$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.2$ Hz and $^3J_{1,2} = 6.1$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.72 (dq, $^3J_{4,4'} = 16.4$ Hz, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = ^5J_{4,p} = 4.4$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.44-2.40 (ddd, $^3J_{4',4} = 15.0$ Hz, $^4J_{4,5} = 7.5$ Hz and $^3J_{3,4'} = 7.4$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.32 (t, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H), 1.31 (t, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 178.9 (s, C=O), 176.3 (d, $^3J = 4.9$ Hz, C=O), 130.0 (d, $^3J_{3,p} = 12.3$ Hz, C(3)), 123.7 (d, $^2J_{2,p} = 7.9$ Hz, C(2)), 72.2 (s, CH_2OH), 67.0 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 62.7 (d, $^2J = 6.7$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.8 (d, $^2J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.1 (s, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 40.2 (d, $^2J_{6,p} = 3.0$ Hz, C(6)), 38.5 (d, $^3J_{5,p} = 8.4$ Hz, C(5)), 38.2 (s, NCH_2), 33.6 (d, $^1J_{1,p} = 145.8$ Hz, C(1)), 22.4 (s, C(4)), 16.1 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.0 (d, $^3J = 6.5$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 25.90 ; IR (v, cm^{-1}) : 3697-3386 (large band, m, OH), 2982 (m), 2933 (m), 2918 (m), 1776 (w, C=O), 1703 (s, C=O), 1728 (w), 1441 (w), 1398 (s), 1229 (s, P=O), 1128 (m), 1051 (s), 1020 (s, P-O), 959 (s, P-O), 791 (w), 752 (w), 681 (s) ; MS (APCI, positive mode) m/z (%) = 376.11 (100%) [M+H], 348.13 (6%) [M-CH₂=CH₂] ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd: for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{PNa}$ 398.13391, Found: 398.13366; [M+K]: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_7\text{PK}$: 414.10843, Found: 414.10718, [2M+Na⁺]: Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{P}_2\text{Na}$ 773.27291, Found: 773.27872.

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

chromatography on silica gel (elution with ethyl acetate then with ethyl acetate : MeOH, 9 : 1). Rf [ethyl acetate : MeOH, 9 : 1] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.08 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{3,4} = ^4J_{3,5} = 4.6$ Hz and $^3J_{3,4'} = ^4J_{3,p} = 1.5$ Hz, C(3)-H, 2H), 5.98 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.0$ Hz, $^3J_{2,p} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{2,4} = 1.1$ Hz, C(2)-H, 2H), 4.21-4.12 (m $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 4.12-4.04 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 3.43 (m, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}$, 4H), 3.33 (ddd, $^3J_{6,p} = 18.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.1$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 2H), 3.12 (td, $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 2H), 2.96 (dt, $^1J_{1,p} = 22.7$ Hz and $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 2H), 2.70 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 5.5$ Hz, C(4)-H, 2H), 2.34 (dddq, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.9$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.5$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{1,4'} = 1.7$ Hz, C(4)-H', 2H), 1.53 (tt, $^3J = 7.1$ Hz and $^3J = 6.7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 4H), 1.31 (t, $^3J = 7.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H), 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H), 1.25 (t, $^3J = 7.2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 4H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.1 (s, C=O), 176.4 (d, $^3J = 4.3$ Hz, C=O), 130.2 (d, $^3J_{3,p} = 12.3$ Hz, C(3)), 124.1 (d, $^2J_{2,p} = 7.7$ Hz, C(2)), 62.9 (d, $^2J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.8 (d, $^2J_5 = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.5 (d, $^2J_{6,p} = 3.2$ Hz, C(6)), 38.7 (d, $^3J_{5,p} = 10.7$ Hz, C(5)), 38.7 (s, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}$), 33.8 (d, $^1J_{1,p} = 146.4$ Hz, C(1)), 27.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 26.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 22.8 (s, C(4)), 16.3 (d, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.2 (d, $^3J = 6.4$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 25.95 ; IR (ν , cm^{-1}): 2985 (w), 2926 (w), 2858 (w), 1776 (w, C=O), 1695 (s, C=O), 1441 (m), 1402 (s), 1247 (w, P=O), 1055 (w), 1020 (m, P-O), 962 (s, P-O), 752 (s) ; MS (ESI, positive mode) m/z (%) = 680.26 (32) [M+H+Na], 679.26 (100) [M+Na], 657.06 (33) [M+H], 629.13 (16) [M+H-CH₂=CH₂], 601.14 (11) [M+H-2 CH₂=CH₂] ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2\text{Na}$: 679.25199, Found: 679.25208 (100) ; [M+H]: Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2$: 657.2705, Found : 657.2707 (3).

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(diethoxy)-bis-2H-isoinol-4-phosphonate-1,3-dione (**5j**).
 N,N -(2-(2-Ethoxy)ethyl)-bis-maleimide **3j** (0.246 g, 1.00 mmol) and diene (0.380 g, 2.00 mmol) furnished **5j** as a yellow oil (0.11 g, 17 %) after column chromatography on silica gel (elution with ethyl acetate then with ethyl acetate : MeOH, 9 : 1). Rf [ethyl acetate : MeOH, 9 : 1] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.09 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{3,4} = ^4J_{3,5} = 4.7$ Hz and $^3J_{3,4'} = ^4J_{3,p} = 1.4$ Hz, C(3)-H, 2H), 5.98 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.0$ Hz, $^3J_{2,p} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{2,4} = 1.1$ Hz, C(2)-H, 2H), 4.21-4.12 (m $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 4.12-4.04 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 3.43 (m, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}$, 4H), 3.33 (ddd, $^3J_{6,p} = 18.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.1$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz, C(6)-H, 2H), 3.12 (td, $^3J_{4,5} = ^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 2H), 2.96 (dt, $^1J_{1,p} = 22.7$ Hz and $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 2H), 2.70 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = 5.5$ Hz, C(4)-H, 2H), 2.34 (dddq, $^2J_{4,4'} = 16.3$ Hz, $^3J_{4,5} = 8.9$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.5$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{1,4'} = 1.7$ Hz, C(4)-H', 2H), 1.53 (tt, $^3J = 7.1$ Hz and $^3J = 6.7$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 4H), 1.31 (t, $^3J = 7.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H), 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H), 1.25 (t, $^3J = 7.2$ Hz, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 4H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.1 (s, C=O), 176.4 (d, $^3J = 4.3$ Hz, C=O), 130.2 (d, $^3J_{3,p} = 12.3$ Hz, C(3)), 124.1 (d, $^2J_{2,p} = 7.7$ Hz, C(2)), 62.9 (d, $^2J = 6.6$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.8 (d, $^2J_5 = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.5 (d, $^2J_{6,p} = 3.2$ Hz, C(6)), 38.7 (d, $^3J_{5,p} = 10.7$ Hz, C(5)), 38.7 (s, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}$), 33.8 (d, $^1J_{1,p} = 146.4$ Hz, C(1)), 27.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 26.2 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 22.8 (s, C(4)), 16.3 (d, $^3J = 6.2$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.2 (d, $^3J = 6.4$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$) ; ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 25.95 ; IR (ν , cm^{-1}): 2985 (w), 2926 (w), 2858 (w), 1776 (w, C=O), 1695 (s, C=O), 1441 (m), 1402 (s), 1247 (w, P=O), 1055 (w), 1020 (m, P-O), 962 (s, P-O), 752 (s) ; MS (ESI, positive mode) m/z (%) = 680.26 (32) [M+H+Na], 679.26 (100) [M+Na], 657.06 (33) [M+H], 629.13 (16) [M+H-CH₂=CH₂], 601.14 (11) [M+H-2 CH₂=CH₂] ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2\text{Na}$: 679.25199, Found: 679.25208 (100) ; [M+H]: Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2$: 657.2705, Found : 657.2707 (3).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(diethoxy)-bis-2H-isoinol-4-phosphonate-1,3-dione (**5j**).

N,N -(2-(2-Ethoxy)ethyl)-bis-maleimide **3j** (0.246 g, 1.00 mmol) and diene (0.380 g, 2.00 mmol) furnished **5j** as a yellow oil (0.11 g, 17 %) after column chromatography on silica gel (elution with ethyl acetate then with MeOH). Rf [ethyl acetate] = 0.2 ; Rf [MeOH] = 0.8 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.09 (dtt, $^3J_{2,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{3,4} = ^4J_{3,5} = 4.7$ Hz and $^3J_{3,4'} = ^4J_{3,p} = 1.4$

Hz, C(3)-H, 2H), 5.98 (dt, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,p} = ^3J_{1,2} = 5.0$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{2,4} = 1.7$ Hz, C(2)-H, 2H), 4.19-4.03 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 8H), 3.65-3.53 (m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 8H), 3.38 (ddd, $^3J_{6,p} = 20.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.3$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.3$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.35 (ddd, $^3J_{6bis,p} = 20.4$ Hz, $^3J_{5bis,6bis} = 9.3$ Hz and $^3J_{1,6bis} = 6.3$ Hz, C(6bis)-H, 1H), 3.24 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.3$ Hz, C(5)-H, 1H), 3.23 (td, $^3J_{4',5bis} = ^3J_{5,6bis} = 9.3$ Hz and $^3J_{4,6bis} = 4.4$ Hz, C(6bis)-H, 1H), 2.99 (dt, $^1J_{1,p} = 22.6$ Hz and $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 6.0$ Hz, C(1)-H, 2H), 2.71 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = ^5J_{4,p} = 4.3$ Hz and $^4J_{2,4}$ or $^4J_{4,6}$ or $^5J_{1,4} = 1.5$ Hz, C(4)-H, 2H), 2.35 (dddq, $^2J_{4,4'} = 16.2$ Hz, $^3J_{4',5} = 9.0$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.3$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{1,4'} = 1.8$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H), 1.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.1 (s, C=O), 179.0 (s, C=O), 176.4 (d, $^3J = 3.7$ Hz, C=O), 176.4 (d, $^3J = 3.9$ Hz, C=O), 130.3 (d, $^3J_{3,p} = 5.7$ Hz, C(3)), 130.2 (d, $^3J_{3bis,p} = 5.8$ Hz, C(3bis)), 123.7 (d, $^2J_{2,p} = 5.8$ Hz, C(2)), 123.7 (d, $^2J_{2bis,p} = 5.8$ Hz, C(2bis)), 66.4 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.8 (d, $^2J = 6.4$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 62.7 (d, $^2J = 6.4$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.7 (d, $^2J = 7.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.5 (d, $^2J_{6,p} = 4.2$ Hz, C(6)), 40.4 (d, $^2J_{6bis,p} = 4.1$ Hz, C(6bis)), 38.5 (d, $^3J_{5,p} = 8.5$ Hz, C(5)), 38.4 (d, $^3J_{5bis,p} = 8.6$ Hz, C(5bis)), 33.8 (d, $^1J_{1,p} = 145.3$ Hz, C(1)), 22.5 (s, C(4)), 16.2 (d, $^3J = 6.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.1 (d, $^3J = 6.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$); ^{31}P NMR (121 MHz, CDCl_3) δ : 25.90 and 26.87; IR (ν , cm^{-1}): 2986 (w), 2908 (w), 1776 (w, C=O), 1697 (s, C=O), 1441 (m), 1398 (s), 1339 (s), 1130 (m), 1014 (m, P-O), 957 (s, P-O), 748 (s); HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{P}_2\text{Na}$: 667.21560, Found: 667.21526 (100); [M+H]: Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{P}_2$: 645.23366, Found: 645.23369 (13).

General procedure for acylation of alcohol 5g.

In a flame dried flask, **5g** (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous dichloromethane (2 mL / 0.3 mmol). Acylation agent (1.0 equiv) and triethylamine (2.2 equiv) were added successively. The mixture was stirred at reflux, and the conversion was followed by TLC. If needed, acylation agent and triethylamine were added again in the same proportions as previously. After 3-8 h, water was added and the organic phase was recovered. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (4x) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Solvent

the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Solvent recovered. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (4x) and previously. After 3-8 h, water was added and the organic phase was agent and triethylamine were added again in the same proportions as at reflux, and the conversion was followed by TLC. If needed, acylation triethylamine (2.2 equiv) were added successively. The mixture was stirred dichloromethane (2 mL / 0.3 mmol). Acylation agent (1.0 equiv) and In a flame dried flask, **5g** (1.0 equiv) was dissolved in anhydrous

General procedure for acylation of alcohol 5g.

Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{P}_2$: 645.23366, Found: 645.23369 (13).
Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{P}_2\text{Na}$: 667.21560, Found: 667.21526 (100); [M+H]: P-O), 957 (s, P-O), 748 (s); HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+Na]: (w, C=O), 1697 (s, C=O), 1441 (m), 1398 (s), 1339 (s), 1130 (m), 1014 (m, MHz, CDCl_3) δ : 25.90 and 26.87; IR (ν , cm^{-1}): 2986 (w), 2908 (w), 1776 $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 16.1 (d, $^3J = 6.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$); ^{31}P NMR (121 33.8 (d, $^1J_{1,p} = 145.3$ Hz, C(1)), 22.5 (s, C(4)), 16.2 (d, $^3J = 6.0$ Hz, C(6bis)), 38.5 (d, $^3J_{5,p} = 8.5$ Hz, C(5)), 38.4 (d, $^3J_{5bis,p} = 8.6$ Hz, C(5bis)), $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 40.5 (d, $^2J_{6,p} = 4.2$ Hz, C(6)), 40.4 (d, $^2J_{6bis,p} = 4.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 62.7 (d, $^2J = 6.4$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 61.7 (d, $^2J = 7.0$ Hz, 5.8 Hz, C(2bis)), 66.4 (s, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 62.8 (d, $^2J = 6.4$ Hz, $^3J_{3bis,p} = 5.8$ Hz, C(3bis)), 123.7 (d, $^2J_{2,p} = 5.8$ Hz, C(2)), 123.7 (d, $^2J_{2bis,p} = 5.8$ Hz, C(2bis)), 130.2 (d, $^3J = 3.9$ Hz, C=O), 130.3 (d, $^3J_{3,p} = 5.7$ Hz, C(3)), 130.2 (d, (125 MHz, CDCl_3) δ : 179.1 (s, C=O), 179.0 (s, C=O), 176.4 (d, $^3J = 3.7$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H), 1.29 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H); ^{13}C NMR 5.3 Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{1,4'} = 1.8$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, $^5J_{1,4} = 1.5$ Hz, C(4)-H, 2H), 2.35 (dddq, $^2J_{4,4'} = 16.2$ Hz, $^3J_{4',5} = 9.0$ Hz, $^3J_{3,4'} = 2H$), 2.71 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz, $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = ^5J_{4,p} = 4.3$ Hz and $^4J_{2,4}$ or $^4J_{4,6}$ or C(6bis)-H, 1H), 2.99 (dt, $^1J_{1,p} = 22.6$ Hz and $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 6.0$ Hz, C(1)-H, Hz, C(5)-H, 1H), 3.23 (td, $^3J_{4',5bis} = ^3J_{5,6bis} = 9.3$ Hz and $^3J_{4,6bis} = 4.4$ Hz, $^3J_{1,6bis} = 6.3$ Hz, C(6bis)-H, 1H), 3.24 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.3$ = 6.3 Hz, C(6)-H, 1H), 3.35 (ddd, $^3J_{6bis,p} = 20.4$ Hz, $^3J_{5bis,6bis} = 9.3$ Hz and $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, 8H), 3.38 (ddd, $^3J_{6,p} = 20.4$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.3$ Hz and $^3J_{1,6} = 1.7$ Hz, C(2)-H, 2H), 4.19-4.03 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 8H), 3.65-3.53 (m, Hz, C(3)-H, 2H), 5.98 (dt, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,p} = ^3J_{1,2} = 5.0$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{2,4}$

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

P=O), 1151 (m), 1020 (s, P-O), 959 (s, P-O), 788 (m) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for C₂₂H₃₅NO₉P: 488.20439, Found: 488.20285 (100); [M+H+Na]: 511.18832 (80); [2M+Na]: Calcd for C₄₄H₆₈N₂O₁₈P₂Na: 997.38346, Found: 997.38275 (11).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(picolonyloxy)hexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**7**).

From **5g** (124.5 g, 0.32 mmol), picolinoyl hydrochloride (57.2 mg, 0.32 mmol) and triethylamine (95 µL, 71.5 mg, 0.71 mmol) in dichloromethane (2 mL) was obtained **7** as a yellowish oil (104 mg, 66%). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.4 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.77 (dq, ³J = 4.8 Hz and J = 0.8 Hz, CH pyridine, 1H), 8.13 (d, ³J = 7.9 Hz, CH pyridine, 1H), 7.85 (td, ³J = 7.7 Hz and ⁴J = 1.7 Hz, CH pyridine, 1H), 7.48 (ddd, ³J = 7.4 Hz, ³J = 4.8 Hz and ⁴J = 1.1 Hz, CH pyridine, 1H), 6.08 (dt, ³J_{2,3} = 10.0 Hz, ³J_{3,4'} = ⁴J_{3,5} = 4.4 Hz and ³J_{3,4} = ⁴J_{3,p} = 1.6 Hz, C(3)-H, 1H), 6.00 (dt, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{2,6} = 5.1 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, C(2)-H, 1H), 4.40 (t, ³J = 6.8 Hz, CH₂OCO(C₅H₄N), 2H), 4.22-4.12 (m, PO(CH₂CH₃)₂, 2H), 4.08 (q, ³J = 7.2 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 2H), 3.47 (m, NCH₂, 2H), 3.32 (ddd, ³J_{6,p} = 19.0 Hz, ³J_{5,6} = 9.3 Hz and ³J_{1,6} = 6.4 Hz, C(6)-H, 1H), 3.10 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4',5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.3 Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, ¹J_{1,p} = 22.7 Hz and ³J_{1,6} = ³J_{1,2} = 5.9 Hz, C(1)-H, 1H), 2.72 (dq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz and ³J_{3,4} = ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = 4.2 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz, ³J_{4',5} = 9.1 Hz, ³J_{3,4'} = 5.4 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{4',6} = ⁵J_{4',p} = 1.8 Hz, C(4)-H', 1H), 1.81 (tt, ³J = 7.4 Hz and ³J = 7.1 Hz, CH₂CH₂OCO, 2H), 1.59 (tt, ³J = 7.6 Hz and ³J = 7.5 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.46 (quint., J = 7.6 Hz, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃OCO or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂OCO, 2H), 1.38-1.33 (m, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂OCO or N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃OCO, 2H), 1.31 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30 (t, ³J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.1 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.3 Hz, C=O), 165.2 (s, OCO(C₅H₄N)), 149.9 (s, CH pyridine), 148.2 (s, Cq pyridine), 137.0 (s, CH pyridine), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.5 Hz, C(3)), 126.8 (s, CH pyridine), 125.1 (s, CH pyridine), 124.2 (d, ²J_{2,p} = 7.7 Hz, C(2)), 65.8 (s, CH₂OCO(C₅H₄N)), 63.0 (d, ²J = 6.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.9 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.6 (d, ²J_{6,p} = 3.2 Hz, C(6)), 38.8 (d, ³J_{5,p} = 4.4 Hz, C(5)), 38.8 (s, NCH₂), 34.0 (d, ¹J_{1,p} = 146.2 Hz, C(1)), 28.5 (s, CH₂CH₂OCO), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.4 (s, N(CH₂)₂CH₂), 25.5 (s, CH₂(CH₂)₂OCO), 22.8 (s, C(4)), 16.4 (d, ³J = 6.3 Hz,

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(picolonyloxy)hexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (**7**).
From **5g** (124.5 g, 0.32 mmol), picolinoyl hydrochloride (57.2 mg, 0.32 mmol) and triethylamine (95 µL, 71.5 mg, 0.71 mmol) in dichloromethane (2 mL) was obtained **7** as a yellowish oil (104 mg, 66%). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.4 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.77 (dq, ³J = 4.8 Hz and J = 0.8 Hz, CH pyridine, 1H), 8.13 (d, ³J = 7.9 Hz, CH pyridine, 1H), 7.85 (td, ³J = 7.7 Hz and ⁴J = 1.7 Hz, CH pyridine, 1H), 7.48 (ddd, ³J = 7.4 Hz, ³J = 4.8 Hz and ⁴J = 1.1 Hz, CH pyridine, 1H), 6.08 (dt, ³J_{2,3} = 10.0 Hz, ³J_{3,4'} = ⁴J_{3,5} = 4.4 Hz and ³J_{3,4} = ⁴J_{3,p} = 1.6 Hz, C(3)-H, 1H), 6.00 (dt, ³J_{2,3} = 9.4 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{2,6} = 5.1 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, C(2)-H, 1H), 4.40 (t, ³J = 6.8 Hz, CH₂OCO(C₅H₄N), 2H), 4.22-4.12 (m, PO(CH₂CH₃)₂, 2H), 4.08 (q, ³J = 7.2 Hz, PO(CH₂CH₃)₂, 2H), 3.47 (m, NCH₂, 2H), 3.32 (ddd, ³J_{6,p} = 19.0 Hz, ³J_{5,6} = 9.3 Hz and ³J_{1,6} = 6.4 Hz, C(6)-H, 1H), 3.10 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4',5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.3 Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, ¹J_{1,p} = 22.7 Hz and ³J_{1,6} = ³J_{1,2} = 5.9 Hz, C(1)-H, 1H), 2.72 (dq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz and ³J_{3,4} = ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = 4.2 Hz, C(4)-H, 1H), 2.35 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz, ³J_{4',5} = 9.1 Hz, ³J_{3,4'} = 5.4 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{4',6} = ⁵J_{4',p} = 1.8 Hz, C(4)-H', 1H), 1.81 (tt, ³J = 7.4 Hz and ³J = 7.1 Hz, CH₂CH₂OCO, 2H), 1.59 (tt, ³J = 7.6 Hz and ³J = 7.5 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.46 (quint., J = 7.6 Hz, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃OCO or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂OCO, 2H), 1.38-1.33 (m, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂OCO or N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃OCO, 2H), 1.31 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30 (t, ³J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.1 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.3 Hz, C=O), 165.2 (s, OCO(C₅H₄N)), 149.9 (s, CH pyridine), 148.2 (s, Cq pyridine), 137.0 (s, CH pyridine), 130.3 (d, ³J_{3,p} = 12.5 Hz, C(3)), 126.8 (s, CH pyridine), 125.1 (s, CH pyridine), 124.2 (d, ²J_{2,p} = 7.7 Hz, C(2)), 65.8 (s, CH₂OCO(C₅H₄N)), 63.0 (d, ²J = 6.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.9 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.6 (d, ²J_{6,p} = 3.2 Hz, C(6)), 38.8 (d, ³J_{5,p} = 4.4 Hz, C(5)), 38.8 (s, NCH₂), 34.0 (d, ¹J_{1,p} = 146.2 Hz, C(1)), 28.5 (s, CH₂CH₂OCO), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.4 (s, N(CH₂)₂CH₂), 25.5 (s, CH₂(CH₂)₂OCO), 22.8 (s, C(4)), 16.4 (d, ³J = 6.3 Hz,

C₄₄H₆₈N₂O₁₈P₂Na: 997.38346, Found: 997.38275 (11).
488.20285 (100); [M+H+Na]: 511.18832 (80); [2M+Na]: Calcd for C₂₂H₃₅NO₉P: 488.20439, Found: P=O), 1151 (m), 1020 (s, P-O), 959 (s, P-O), 788 (m) ; HRMS (ESI, positive

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂) ; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.14; IR (ν, cm⁻¹) : 2941 (m), 1776 (w, C=O), 1737 (m, C=O), 1699 (s, C=O), 1548 (w), 1246 (m, P=O), 1026 (s, P-O), 960 (s, P-O), 708 (w) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for C₂₄H₃₄N₂O₇P: 493.20981, Found: 493.20717 (100); [M+Na]: 515.18914 (15); [2M+Na]: Calcd for C₄₈H₆₆N₄O₁₄P₂Na: 1007.39430, Found: 1007.39069 (6).

Preparation of diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-ethoxyphosphonohexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (9).

In a flame dried flask, **5g** (0.15 g, 0.39 mmol) was dissolved in anhydrous dichloromethane (2 mL). Diethylchlorophosphonate (0.123 mL, 0.146 g, 0.85 mmol) and triethylamine (0.115 mL, 86 mg, 0.851 mmol) were added successively. The mixture was stirred at reflux overnight. Water was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Solvent evaporation gave a yellow oil which was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : acetone 1:1) to give **9** as a yellow oil (104 mg, 51 %). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.2 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.10-6.05 (m, C(3)-H, 1H), 6.02 -5.94 (m, C(2)-H, 1H), 4.16 (q, ³J = 8.0 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.10 (app. sex., ³J = 7.2 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂ and CH₂OPO(OCH₂CH₃), 6H), 3.99 (q, ³J = 6.8 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.43 (m, NCH₂, 2H), 3.31 (ddd, ³J_{6,P1} = 19.0 Hz, ³J_{5,6} = 9.4 Hz and ³J_{1,6} = 8.1 Hz, C(6)-H, 1H), 3.09 (td, ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = 8.9 Hz, ³J_{4,5} = 3.5 Hz, C(5)-H, 1H), 2.96 (ddd, ¹J_{1,P1} = 22.9 Hz, ³J_{1,6} = 5.2 Hz and ³J_{1,2} = 5.0 Hz, C(1)-H, 1H), 2.71 (dq, ²J_{4,4'} = 16.5 Hz and ³J_{4,5} = ³J_{3,4} = 5.5 Hz, C(4)-H, 1H), 2.39-2.30 (m, C(4)-H', 1H), 1.65 (tt, ³J = 7.0 Hz and ³J = 6.9 Hz, CH₂CH₂O, 2H), 1.55 (tt, ³J = 7.0 Hz and ³J = 6.8 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.38 (m, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃O or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂O, 2H), 1.32 (t, ³J = 7.5 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂, 6H), 1.30 (t, ³J = 8.0 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂ and N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃O or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂O, 8H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 3.5 Hz, C=O), 130.3 (d, ³J_{3,P1} = 12.3 Hz, C(3)), 124.3 (d, ²J_{2,P1} = 7.5 Hz, C(2)), 67.5 (d, ²J = 5.9 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂), 63.7 (d, ²J = 5.7 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂), 63.1 (d, ²J = 6.4 Hz, CH₂OPO(OCH₂CH₃)₂), 62.0 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.7 (d, ²J_{6,P1} = 2.8 Hz, C(6)), 38.9 (d, ³J_{5,P1} = 9.5 Hz, C(5)), 38.9 (s, NCH₂), 34.1 (d,

Preparation of diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-ethoxyphosphonohexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (9). In a flame dried flask, **5g** (0.15 g, 0.39 mmol) was dissolved in anhydrous dichloromethane (2 mL). Diethylchlorophosphonate (0.123 mL, 0.146 g, 0.85 mmol) and triethylamine (0.115 mL, 86 mg, 0.851 mmol) were added successively. The mixture was stirred at reflux overnight. Water was added and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (4x) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. Solvent evaporation gave a yellow oil which was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : acetone 1:1) to give **9** as a yellow oil (104 mg, 51 %). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.2 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.10-6.05 (m, C(3)-H, 1H), 6.02 -5.94 (m, C(2)-H, 1H), 4.16 (q, ³J = 8.0 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.10 (app. sex., ³J = 7.2 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂ and CH₂OPO(OCH₂CH₃), 6H), 3.99 (q, ³J = 6.8 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.43 (m, NCH₂, 2H), 3.31 (ddd, ³J_{6,P1} = 19.0 Hz, ³J_{5,6} = 9.4 Hz and ³J_{1,6} = 8.1 Hz, C(6)-H, 1H), 3.09 (td, ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = 8.9 Hz, ³J_{4,5} = 3.5 Hz, C(5)-H, 1H), 2.96 (ddd, ¹J_{1,P1} = 22.9 Hz, ³J_{1,6} = 5.2 Hz and ³J_{1,2} = 5.0 Hz, C(1)-H, 1H), 2.71 (dq, ²J_{4,4'} = 16.5 Hz and ³J_{4,5} = ³J_{3,4} = 5.5 Hz, C(4)-H, 1H), 2.39-2.30 (m, C(4)-H', 1H), 1.65 (tt, ³J = 7.0 Hz and ³J = 6.9 Hz, CH₂CH₂O, 2H), 1.55 (tt, ³J = 7.0 Hz and ³J = 6.8 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.38 (m, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃O or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂O, 2H), 1.32 (t, ³J = 7.5 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂, 6H), 1.30 (t, ³J = 8.0 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂ and N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃O or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂O, 8H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 3.5 Hz, C=O), 130.3 (d, ³J_{3,P1} = 12.3 Hz, C(3)), 124.3 (d, ²J_{2,P1} = 7.5 Hz, C(2)), 67.5 (d, ²J = 5.9 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂), 63.7 (d, ²J = 5.7 Hz, OPO(OCH₂CH₃)₂), 63.1 (d, ²J = 6.4 Hz, CH₂OPO(OCH₂CH₃)₂), 62.0 (d, ²J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.7 (d, ²J_{6,P1} = 2.8 Hz, C(6)), 38.9 (d, ³J_{5,P1} = 9.5 Hz, C(5)), 38.9 (s, NCH₂), 34.1 (d,

1007.39069 (6). (15); [2M+Na]: Calcd for C₄₈H₆₆N₄O₁₄P₂Na: 1007.39430, Found: C₂₄H₃₄N₂O₇P: 493.20981, Found: 493.20717 (100); [M+Na]: 515.18914 (15); [2M+Na]: Calcd for C₄₈H₆₆N₄O₁₄P₂Na: 1007.39430, Found: 1007.39069 (6).

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

$^1J_{1,P1} = 146.0$ Hz, C(1)), 30.2 (d, $^3J_{15,P2} = 6.8$ Hz, $CH_2CH_2OPO(OCH_2CH_3)_2$), 27.5 (s, NCH_2CH_2), 26.4 (s, $NCH_2CH_2CH_2$), 25.1 (s, $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2O$), 22.9 (s, C(4)), 16.4 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$), 16.4 (d, $^3J = 6.3$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$), 16.2 (d, $^3J = 6.5$ Hz, $OPO(OCH_2CH_3)_2$) ; ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ : 26.11 ($PO(OEt)_2$) and -0.19 ($OPO(OEt)_2$) ; IR (ν , cm^{-1}) : 2988 (m), 2932 (m), 2862 (m), 1772 (w, C=O), 1701 (s, C=O), 1402 (m), 1259 (m, P=O), 1163 (w), 1027 (s, P-O), 966 (m, P-O), 750 (w), 683 (w) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) $[M+Na]$: Calcd for $C_{22}H_{39}NO_9P_2Na$: 546.19923, Found: 546.19284 (100); $[2M+Na]$: Calcd for $C_{22}H_{39}NO_9P_2Na$: 1069.40923, Found: 1069.40894 (62).

Preparation of diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(1,3-dioxoisindolin)-2-yl)hexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (10)

In a flame dried flask, **5g** (119.0 mg, 0.282 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (2 mL). This solution was cooled at -78 °C. DEAD (57.9 μ L, 58.8 mg, 0.338 mmol, 1.1 equiv), polymer supported triphenylphosphine (112.6 mg, 0.338 mmol, 1.1 equiv) and phthalimide (Ft) (45.0 mg, 0.307 mmol, 1 equiv) were successively added at -78 °C. The mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes, then refluxed overnight. The polymer supported reagent was removed by filtration and rinsed with tetrahydrofuran. Solvent evaporation gave an oil which was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : acetone 1:1) to give **10** as a yellowish oil (53.8 mg, 37%). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.5 ; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.11-6.45 (m, C(3)-H, 1H), 5.98 (dt, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,P} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{2,4} = 1.5$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.22-4.10 (m, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 4.07 (q, $^3J = 7.2$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 3.65 (t, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2NfT , 2H), 3.47-3.41 (m, NCH_2 , 2H), 3.32 (ddd, $^3J_{6,P} = 18.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.8$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.10 (dt, $^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^3J_{4,5} = ^3J_{4',5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.96 (dt, $^1J_{1,P} = 22.6$ Hz and $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.70 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = ^5J_{4,P} = 2.0$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.33 (dddq, $^2J_{4,4'} = 16.1$ Hz, $^3J_{4',5} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.3$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{4',P} = 1.8$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.67 (quint., $^3J = 6.8$ Hz, CH_2CH_2NfT , 2H), 1.54 (quint., $^3J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_2 , 2H), 1.36-1.30 (m, $N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3NfT$ or $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2NfT$, 2H), 1.29 (t, $^3J = 6.9$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 3H), 1.28 (t, $^3J = 6.9$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, $^3J = 4.3$ Hz, C=O),

1069.40923, Found: 1069.40894 (62).

as a yellowish oil (53.8 mg, 37%). Rf [ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.5 ; ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.11-6.45 (m, C(3)-H, 1H), 5.98 (dt, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{2,P} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{2,4} = 1.5$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.22-4.10 (m, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 4.07 (q, $^3J = 7.2$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 3.65 (t, $^3J = 7.2$ Hz, CH_2NfT , 2H), 3.47-3.41 (m, NCH_2 , 2H), 3.32 (ddd, $^3J_{6,P} = 18.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.8$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.10 (dt, $^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^3J_{4,5} = ^3J_{4',5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.96 (dt, $^1J_{1,P} = 22.6$ Hz and $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.70 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz and $^3J_{3,4} = ^3J_{4,5} = ^5J_{4,P} = 2.0$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.33 (dddq, $^2J_{4,4'} = 16.1$ Hz, $^3J_{4',5} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.3$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{4',P} = 1.8$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.67 (quint., $^3J = 6.8$ Hz, CH_2CH_2NfT , 2H), 1.54 (quint., $^3J = 7.0$ Hz, NCH_2CH_2 , 2H), 1.36-1.30 (m, $N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3NfT$ or $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2NfT$, 2H), 1.29 (t, $^3J = 6.9$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 3H), 1.28 (t, $^3J = 6.9$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, $^3J = 4.3$ Hz, C=O),

546.19923, Found: 546.19284 (100); $[2M+Na]$: Calcd for $C_{22}H_{39}NO_9P_2Na$: 1069.40923, Found: 1069.40894 (62).

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

168.4 (s, C=O Ft), 133.9 (s, CH Ft), 132.1 (s, Cq Ft), 130.3 (d, $^3J_{3,p} = 12.2$ Hz, C(3)), 124.2 (d, $^2J_{2,p} = 7.8$ Hz, C(2)), 123.2 (s, CH Ft), 63.1 (d, $^2J = 6.5$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.9 (d, $^2J = 7.4$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.7 (d, $^2J_{6,p} = 3.3$ Hz, C(6)), 38.8 (d, $^3J_{5,p} = 7.0$ Hz, C(5)), 38.8 (s, NCH₂), 37.8 (s, CH₂NFt), 34.0 (d, $^1J_{1,p} = 146.2$ Hz, C(1)), 28.4 (s, NCH₂CH₂(CH₂)₄NFt or N(CH₂)₄CH₂CH₂NFt), 27.4 (s, N(CH₂)₄CH₂CH₂NFt) or NCH₂CH₂(CH₂)₄NFt), 26.4 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Ft or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NFt), 22.8 (s, C(4)), 16.4 (d, $^3J = 6.3$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, $^3J = 6.4$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂) ; ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.18 ; IR (v, cm⁻¹) : 2932 (m), 1772 (m, C=O), 1697 (s, C=O), 1436 (m), 1396 (s), 1246 (s, P=O), 1051 (s), 1024 (s, P-O), 962 (s, P-O), 791 (m) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for C₂₆H₃₄N₂O₇P: 517.20981, Found: 517.20941 (16); [M+Na]: Calcd for C₂₆H₃₃N₂O₇PNa: 539.19168, Found: 539.19147 (100); [2M+Na]: 1055.39624 (41).

Preparation of diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-iodohexyl)-2H-isindol-4-phosphonate-1,3-dione (11).

In flame dried flask, **5g** (0.279g, 0.72 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (4 mL). Polymer supported triphenylphosphine (3 mmol / g polymer, 0.367 g, 1.53 equiv), iodide (0.281g, 1.106 mmol, 1.54 equiv) and imidazole (98 mg, 1.44 mmol, 2.00 equiv) were successively added. The mixture was stirred overnight at room temperature. The polymer supported reagent was filtered off and washed with AcOEt. Solvent evaporation gave a dark residue which was purified by column chromatography on silica gel with ethyl acetate as eluent, to furnish **11** as a brown oil (0.240 g, 67 %). Rf [ethyl acetate] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.10 (dt, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{3,4'} = ^4J_{3,5} = 4.8$ Hz and $^3J_{3,4} = ^4J_{3,p} = 1.4$ Hz, C(3)-H, 1H), 5.99 (dt, $^3J_{2,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{2,p} = ^3J_{1,2}$ or $^4J_{2,6} = 5.7$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{2,4} = 1.4$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.22-4.14 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.13-4.07 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.47 (m, NCH₂, 2H), 3.39 (ddd, $^3J_{6,p} = 17.7$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.5$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.18 (t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂I), 3.16 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.4$ Hz, C(5)-H, 1H), 3.00 (ddd, $^1J_{1,p} = 22.8$ Hz, $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz and $^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.73 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz and $^3J_{4,5} = ^5J_{4,p} = ^3J_{3,4} = 4.0$, C(4)-H, 1H), 2.39-2.34 (dddq, $^2J_{4,4'} = 16.2$ Hz, $^3J_{4',5} = 8.9$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.4$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{4',p} = 1.8$ Hz, C(4)-

In flame dried flask, **5g** (0.279g, 0.72 mmol, 1.00 equiv) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (4 mL). Polymer supported triphenylphosphine (3 mmol / g polymer, 0.367 g, 1.53 equiv), iodide (0.281g, 1.106 mmol, 1.54 equiv) and imidazole (98 mg, 1.44 mmol, 2.00 equiv) were successively added. The mixture was stirred overnight at room temperature. The polymer supported reagent was filtered off and washed with AcOEt. Solvent evaporation gave a dark residue which was purified by column chromatography on silica gel with ethyl acetate as eluent, to furnish **11** as a brown oil (0.240 g, 67 %). Rf [ethyl acetate] = 0.3 ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.10 (dt, $^3J_{2,3} = 9.4$ Hz, $^3J_{3,4'} = ^4J_{3,5} = 4.8$ Hz and $^3J_{3,4} = ^4J_{3,p} = 1.4$ Hz, C(3)-H, 1H), 5.99 (dt, $^3J_{2,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{2,p} = ^3J_{1,2}$ or $^4J_{2,6} = 5.7$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{2,4} = 1.4$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.22-4.14 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.13-4.07 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.47 (m, NCH₂, 2H), 3.39 (ddd, $^3J_{6,p} = 17.7$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.5$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.18 (t, $^3J = 7.0$ Hz, CH₂I), 3.16 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.2$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.4$ Hz, C(5)-H, 1H), 3.00 (ddd, $^1J_{1,p} = 22.8$ Hz, $^3J_{1,6} = 6.9$ Hz and $^3J_{1,2} = 5.8$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.73 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz and $^3J_{4,5} = ^5J_{4,p} = ^3J_{3,4} = 4.0$, C(4)-H, 1H), 2.39-2.34 (dddq, $^2J_{4,4'} = 16.2$ Hz, $^3J_{4',5} = 8.9$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.4$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{4',p} = 1.8$ Hz, C(4)-

1055.39624 (41).
C₂₆H₃₃N₂O₇PNa: 539.19168, Found: 539.19147 (100); [2M+Na]:
C₂₆H₃₄N₂O₇P: 517.20981, Found: 517.20941 (16); [M+Na]: Calcd for
(O), 791 (m) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for
C=O), 1436 (m), 1396 (s), 1246 (s, P=O), 1051 (s), 1024 (s, P-O), 962 (s, P-
MHz, CDCl₃) δ : 26.18 ; IR (v, cm⁻¹) : 2932 (m), 1772 (m, C=O), 1697 (s,
PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, $^3J = 6.4$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂) ; ^{31}P NMR (202
N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NFt), 22.8 (s, C(4)), 16.4 (d, $^3J = 6.3$ Hz,
NCH₂CH₂(CH₂)₄NFt), 26.4 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Ft or
N(CH₂)₄CH₂CH₂NFt), 27.4 (s, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NFt or
CH₂NFt), 34.0 (d, $^1J_{1,p} = 146.2$ Hz, C(1)), 28.4 (s, NCH₂CH₂(CH₂)₄NFt or
3.3 Hz, C(6)), 38.8 (d, $^3J_{5,p} = 7.0$ Hz, C(5)), 38.8 (s, NCH₂), 37.8 (s,
CH₂NFt), 34.0 (d, $^1J_{1,p} = 146.2$ Hz, C(1)), 28.4 (s, NCH₂CH₂(CH₂)₄NFt or
N(CH₂)₄CH₂CH₂NFt), 27.4 (s, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NFt or
NCH₂CH₂(CH₂)₄NFt), 26.4 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃Ft or
N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NFt), 22.8 (s, C(4)), 16.4 (d, $^3J = 6.3$ Hz,
PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, $^3J = 6.4$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂) ; ^{31}P NMR (202
MHz, CDCl₃) δ : 26.18 ; IR (v, cm⁻¹) : 2932 (m), 1772 (m, C=O), 1697 (s,
C=O), 1436 (m), 1396 (s), 1246 (s, P=O), 1051 (s), 1024 (s, P-O), 962 (s, P-
(O), 791 (m) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for
C₂₆H₃₄N₂O₇P: 517.20981, Found: 517.20941 (16); [M+Na]: Calcd for
C₂₆H₃₃N₂O₇PNa: 539.19168, Found: 539.19147 (100); [2M+Na]:

H⁺, 1H), 1.81 (tt, ³J = 7.3 Hz and ³J = 7.1 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.57 (tt, ³J = 7.6 Hz and ³J = 7.5 Hz, CH₂CH₂I, 2H), 1.41 (tt, ³J = 7.6 Hz and ³J = 7.4 Hz, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃I or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂I, 2H), 1.33 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30 (m, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃I or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂I, 2H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.0 (s, C=O), 176.7 (d, ³J = 3.5 Hz, C=O), 130.3 (d, ³J_{3,P} = 12.4 Hz, C(3)), 124.2 (d, ²J_{2,P} = 7.3 Hz, C(2)), 62.9 (d, ³J = 6.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.0 (d, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.6 (d, ²J_{6,P} = 2.9 Hz, C(6)), 38.9 (d, ³J_{5,P} = 9.3 Hz, C(5)), 38.7 (s, NCH₂), 33.9 (d, ¹J_{1,P} = 146.6 Hz, C(1)), 33.2 (s, NCH₂CH₂), 29.9 (s, N(CH₂)₂CH₂), 27.3 (s, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂I), 25.6 (s, N(CH₂)₄CH₂CH₂I), 22.9 (s, C(4)), 16.3 (d, ³J = 5.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³J = 5.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 6.8 (s, CH₂I) ; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.06 IR (ν, cm⁻¹) : 2989 (m), 2932 (m), 2853 (m), 1737 (s, C=O), 1704 (s, C=O), 1366 (s), 1217 (s, P=O), 1051 (s), 1026 (s, P-O), 962 (s, P-O), 788 (w), 680 (w) ; HRMS (EI) m/z (%) [M]: Calcd for C₁₈H₂₉INO₅P: 497.08226, Found: 497.08087 (13); [M-I-CH₂=CH₂]: 342 (12); [M-I-2CH₂=CH₂]: 314 (7).

Preparation of diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(ethoxyphosphono)hexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (12). Sodium hydride (60% dispersion in oil, 29.6 mg, 1.23 mmol, 5 equiv) was rinsed twice with a small amount of *n*-hexane and suspended in anhydrous tetrahydrofuran (1 mL). To this suspension was added dropwise a solution of diethylphosphite (212.0 μL, 169 mg, 5 equiv) in anhydrous tetrahydrofuran (212 μL). Gas (H₂) evolution was observed. The mixture was stirred at room temperature for 30 min (formation of diethyl phosphonate sodium salt). In another flask was dissolved **11** (122.7 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in anhydrous tetrahydrofuran (1.5 mL). To this solution was added dropwise the solution of sodium diethylphosphonate salt. The mixture was stirred overnight at 20 °C, then water (2 mL) was added. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x) and the combined organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (ethyl acetate : acetone 2:1) to give **12** as yellow oil (68.4 mg mg, 53 %).

Rf [ethyl acetate : acetone, 2:1] = 0.4 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 6.09-6.02 (m, C(3)-H, 1H), 5.80 -5.73 (m, C(2)-H, 1H), 4.18-4.11 (m,

δ : 6.09-6.02 (m, C(3)-H, 1H), 5.80 -5.73 (m, C(2)-H, 1H), 4.18-4.11 (m, Rf [ethyl acetate : acetone, 2:1] = 0.4 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) (ethyl acetate : acetone 2:1) to give **12** as yellow oil (68.4 mg mg, 53 %). pressure and the residue was purified by column chromatography on silica were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced phase was extracted with ethyl acetate (4x) and the combined organic layers was stirred overnight at 20 °C, then water (2 mL) was added. The aqueous added dropwise the solution of sodium diethylphosphonate salt. The mixture mmol, 1 equiv) in anhydrous tetrahydrofuran (1.5 mL). To this solution was phosphonate sodium salt). In another flask was dissolved **11** (122.7 mg, 0.25 was stirred at room temperature for 30 min (formation of diethyl tetrahydrofuran (212 μL). Gas (H₂) evolution was observed. The mixture of diethylphosphite (212.0 μL, 169 mg, 5 equiv) in anhydrous tetrahydrofuran (1 mL). To this suspension was added dropwise a solution rinsed twice with a small amount of *n*-hexane and suspended in anhydrous Sodium hydride (60% dispersion in oil, 29.6 mg, 1.23 mmol, 5 equiv) was (ethoxyphosphono)hexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (12).

CH₂=CH₂]: 342 (12); [M-I-2CH₂=CH₂]: 314 (7). Calcd for C₁₈H₂₉INO₅P: 497.08226, Found: 497.08087 (13); [M-I-1026 (s, P-O), 962 (s, P-O), 788 (w), 680 (w) ; HRMS (EI) m/z (%) [M]: 2853 (m), 1737 (s, C=O), 1704 (s, C=O), 1366 (s), 1217 (s, P=O), 1051 (s), ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.06 IR (ν, cm⁻¹) : 2989 (m), 2932 (m), 5.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³J = 5.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 6.8 (s, CH₂I) 5.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³J = 5.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 6.8 (s, CH₂I) N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂I), 25.6 (s, N(CH₂)₄CH₂CH₂I), 22.9 (s, C(4)), 16.3 (d, ³J = Hz, C(1)), 33.2 (s, NCH₂CH₂), 29.9 (s, N(CH₂)₂CH₂), 27.3 (s, Hz, C(6)), 38.9 (d, ³J_{5,P} = 9.3 Hz, C(5)), 38.7 (s, NCH₂), 33.9 (d, ¹J_{1,P} = 146.6 PO(OCH₂CH₃)₂), 62.0 (d, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.6 (d, ²J_{6,P} = 2.9 Hz, C(3)), 124.2 (d, ²J_{2,P} = 7.3 Hz, C(2)), 62.9 (d, ³J = 6.6 Hz, CDCl₃) δ : 179.0 (s, C=O), 176.7 (d, ³J = 3.5 Hz, C=O), 130.3 (d, ³J_{3,P} = 12.4 N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃I or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂I, 2H) ; ¹³C NMR (125 MHz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30 (m, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃I or N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂I, 2H), 1.33 (t, ³J = 7.0 Hz, 7.6 Hz and ³J = 7.5 Hz, CH₂CH₂I, 2H), 1.41 (tt, ³J = 7.6 Hz and ³J = 7.4 Hz, H, 1H), 1.81 (tt, ³J = 7.3 Hz and ³J = 7.1 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.57 (tt, ³J =

the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x) and the combined
successively. The solution was refluxed for 12-16 h. After addition of water,
triethylamine (1.2 equiv) and nucleophilic amine (1 equiv) were added

General procedure for nucleophilic substitution of iodide 11.

$C_{44}H_{78}N_2O_{16}P_4Na$: 1037.41940, Found: 1037.42044 (22).
 $C_{22}H_{39}NO_8P_2Na$: 530.20431, Found: 530.20402 (37); [2M+Na]: Calcd for
 $C_{22}H_{40}NO_8P_2$: 508.22237, Found: 508.22183 (100); [M+Na]: Calcd for
 $4CH_2=CH_2$; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for
 $2CH_2=CH_2$; 424.06 (85) [M+H-3CH₂=CH₂], 396.08 (80) [M+H-
508.03 (77) [M+H], 480.03 (93) [M+H-CH₂=CH₂], 452.06 (100) [M+H-
=] (s, P-O), 962 (s, P-O), 792 (w); MS (APCI, positive mode) m/z (%) =
C=O), 1697 (s, C=O), 1443 (m), 1404 (m), 1246 (m, P=O), 1049 (s), 1022
and 32.92 (CH₂PO(OEt)₂); IR (ν, cm⁻¹): 2950 (m), 2916 (m), 1774 (w,
CH₂PO(OCH₂CH₃)₂); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 27.44 (CHPO(OEt)₂)
5.1 Hz, CH₂CH₂PO(OEt)₂), 16.6 (d, ³J = 5.6 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂ and
(d, ¹J = 139.4 Hz, CH₂PO(OEt)₂), 23.5 (d, ⁴J_{4,P} = 2.8 Hz, C(4)), 22.4 (d, ²J =
Hz, CH₂(CH₂)₂PO(OEt)₂), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.2 (s, N(CH₂)₂CH₂), 25.7
(d, ³J_{5,P} = 2.5 Hz, C(5)), 34.1 (d, ¹J_{1,P} = 145.5 Hz, C(1)), 30.1 (d, ³J = 16.9
Hz, CH₂(CH₂)₂PO(OEt)₂), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.2 (s, N(CH₂)₂CH₂), 25.7
(d, ¹J = 139.4 Hz, CH₂PO(OEt)₂), 23.5 (d, ⁴J_{4,P} = 2.8 Hz, C(4)), 22.4 (d, ²J =
5.1 Hz, CH₂CH₂PO(OEt)₂), 16.6 (d, ³J = 5.6 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂ and
CH₂PO(OCH₂CH₃)₂); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 27.44 (CHPO(OEt)₂)
and 32.92 (CH₂PO(OEt)₂); IR (ν, cm⁻¹): 2950 (m), 2916 (m), 1774 (w,
C=O), 1697 (s, C=O), 1443 (m), 1404 (m), 1246 (m, P=O), 1049 (s), 1022
(s, P-O), 962 (s, P-O), 792 (w); MS (APCI, positive mode) m/z (%) =
508.03 (77) [M+H], 480.03 (93) [M+H-CH₂=CH₂], 452.06 (100) [M+H-
2CH₂=CH₂], 424.06 (85) [M+H-3CH₂=CH₂], 396.08 (80) [M+H-
4CH₂=CH₂]; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for
C₂₂H₄₀NO₈P₂: 508.22237, Found: 508.22183 (100); [M+Na]: Calcd for
C₂₂H₃₉NO₈P₂Na: 530.20431, Found: 530.20402 (37); [2M+Na]: Calcd for
C₄₄H₇₈N₂O₁₆P₄Na: 1037.41940, Found: 1037.42044 (22).

CH₂PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 4.07 (q, ³J = 7.3 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂, 4H),
3.46 (t, ³J = 7.2 Hz, NCH₂, 2H), 3.38 (dd, ³J_{6,P} = 16.3 Hz and ³J_{5,6} = 9.3 Hz,
C(6)-H, 1H), 3.30 (dd, ¹J_{1,P} = 25.0 Hz and ³J_{1,6} = 7.0 Hz, C(1)-H, 1H), 3.24
(t, ³J_{5,6} = ³J_{4',5} = 8.7 Hz, C(5)-H, 1H), 2.75 (dt, ²J_{4,4'} = 17.1 Hz, ³J_{3,4} = ³J_{4,5} =
8.8 Hz and ⁴J_{2,4} = ⁴J_{4,6} = 2.5 Hz, C(4)-H, 1H), 2.53 (ddt, ²J_{4,4'} = 16.8 Hz, ³J_{3,4'}
= 6.7 Hz and ⁴J_{4',6} = ⁵J_{4',P} = 1.7 Hz, C(4)-H', 1H), 1.72 (dt, ²J_P = 17.1 Hz and
³J = 8.5 Hz, CH₂PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 1.60-1.52 (m, NCH₂CH₂(CH₂)₄P or
N(CH₂)₄CH₂CH₂P, 2H), 1.52 (tt, J = 7.4 Hz and J = 7.3 Hz,
NCH₂CH₂(CH₂)₄P or N(CH₂)₄CH₂CH₂P, 2H), 1.40-1.34 (m,
N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂P or N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃P, 2H), 1.36 (t, ³J = 7.1 Hz,
PO(OCH₂CH₃)₂, 6H), 1.31 (t, ³J = 7.0 Hz, CH₂PO(OCH₂CH₃)₂, 6H), 1.22
(quint., J = 7.6 Hz, N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂P or N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃P, 2H); ¹³C
NMR (125 MHz, CDCl₃) δ: 180.1 (s, C=O), 178.8 (d, ³J = 18.3 Hz, C=O),
130.7 (d, ³J_{3,P} = 11.2 Hz, C(3)), 121.9 (d, ²J_{2,P} = 9.9 Hz, C(2)), 62.9 (d, ²J =
6.8 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂), 62.6 (d, ²J = 7.2 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂), 61.5
(d, ²J = 6.4 Hz, CH₂PO(OCH₂CH₃)₂), 39.4 (s, C(6)), 39.3 (s, NCH₂), 38.2
(d, ³J_{5,P} = 2.5 Hz, C(5)), 34.1 (d, ¹J_{1,P} = 145.5 Hz, C(1)), 30.1 (d, ³J = 16.9
Hz, CH₂(CH₂)₂PO(OEt)₂), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.2 (s, N(CH₂)₂CH₂), 25.7
(d, ¹J = 139.4 Hz, CH₂PO(OEt)₂), 23.5 (d, ⁴J_{4,P} = 2.8 Hz, C(4)), 22.4 (d, ²J =
5.1 Hz, CH₂CH₂PO(OEt)₂), 16.6 (d, ³J = 5.6 Hz, CHPO(OCH₂CH₃)₂ and
CH₂PO(OCH₂CH₃)₂); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ: 27.44 (CHPO(OEt)₂)
and 32.92 (CH₂PO(OEt)₂); IR (ν, cm⁻¹): 2950 (m), 2916 (m), 1774 (w,
C=O), 1697 (s, C=O), 1443 (m), 1404 (m), 1246 (m, P=O), 1049 (s), 1022
(s, P-O), 962 (s, P-O), 792 (w); MS (APCI, positive mode) m/z (%) =
508.03 (77) [M+H], 480.03 (93) [M+H-CH₂=CH₂], 452.06 (100) [M+H-
2CH₂=CH₂], 424.06 (85) [M+H-3CH₂=CH₂], 396.08 (80) [M+H-
4CH₂=CH₂]; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for
C₂₂H₄₀NO₈P₂: 508.22237, Found: 508.22183 (100); [M+Na]: Calcd for
C₂₂H₃₉NO₈P₂Na: 530.20431, Found: 530.20402 (37); [2M+Na]: Calcd for
C₄₄H₇₈N₂O₁₆P₄Na: 1037.41940, Found: 1037.42044 (22).

General procedure for nucleophilic substitution of iodide 11.

11 (1 equiv) was dissolved in anhydrous acetonitrile (2 mL / 0.23 mmol) and
triethylamine (1.2 equiv) and nucleophilic amine (1 equiv) were added
successively. The solution was refluxed for 12-16 h. After addition of water,
the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (4x) and the combined

organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel.

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(dibenzylamino)hexyl))-2H-isoinol-4-phosphonate-1,3-dione (**14**).

Reaction of **11** (114 mg, 0.229 mmol) with dibenzylamine (44 µL, 45 mg, 0.229 mmol) and triethylamine (26 µL, 278 mg, 0.274 mmol) gave **14** as a yellowish oil (71 mg, 55 %), Rf [ethyl acetate] = 0.3 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (d, ³J = 7.3 Hz, CH (Ph), 4H), 7.30 (t, ³J = 7.3 Hz, CH(Ph), 4H), 7.22 (t, ³J = 7.3 Hz, CH(Ph), 2H), 6.06 (dt, ³J_{2,3} = 9.2 Hz, ³J_{3,4'} = ⁴J_{3,5} = 4.6 Hz and ³J_{3,4} = ⁴J_{3,p} = 1.3 Hz, C(3)-H, 1H), 5.98 (dt, ³J_{2,3} = 9.1 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 6.1 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{2,4} = 1.3 Hz, C(2)-H, 1H), 4.22-4.12 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.07 (q, ³J = 7.2 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.53 (s, N(CH₂Ph)₂, 4H), 3.41 (m, NCH₂, 2H), 3.30 (ddd, ³J_{6,p} = 19.3 Hz, ³J_{5,6} = 9.4 Hz and ³J_{1,6} = 6.5 Hz, C(6)-H, 1H), 3.07 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4',5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.2 Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, ¹J_{1,p} = 22.8 Hz and ³J_{1,6} = ³J_{1,2} = 6.1 Hz, C(1)-H, 1H), 2.70 (dq, ²J_{4,4'} = 16.6 Hz and ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = ³J_{3,4} = 4.0 Hz, C(4)-H, 1H), 2.38 (t, ³J = 7.1 Hz, CH₂NBn₂, 2H), 2.34 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz, ³J_{4',5} = 9.2 Hz, ³J_{3,4'} = 5.5 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{4',6} = ⁵J_{4',p} = 1.8 Hz, C(4)-H'), 1.50 (tt, ³J = 7.8 Hz and ³J = 7.7 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₄NBn₂ or N(CH₂)₄CH₂CH₂NBn₂, 2H), 1.48 (tt, ³J = 7.8 Hz and ³J = 7.5 Hz, N(CH₂)₄CH₂CH₂NBn₂ or NCH₂CH₂(CH₂)₄NBn₂, 2H), 1.31 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.29 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.17 (tt, J = 7.6 Hz and J = 7.3 Hz, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NBn₂ and N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NBn₂, 4H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.3 Hz, C=O), 140.04 (s, Cq(Ph)), 130.4 (d, ³J_{3,p} = 12.2 Hz, C(3)), 128.8 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 126.8 (s, CH(Ph)), 124.3 (d, ²J_{2,p} = 7.8 Hz, C(2)), 63.1 (d, ²J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.9 (d, ²J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 58.3 (s, N(CH₂Ph)₂), 53.2 (s, CH₂NBn₂), 40.7 (d, ²J_{6,p} = 3.4 Hz, C(6)), 39.0 (s, NCH₂), 38.9 (d, ³J_{5,p} = 8.8 Hz, C(5)), 34.1 (d, ¹J_{1,p} = 146.2 Hz, C(1)), 27.6 (s, CH₂CH₂NBn₂), 26.9 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NBn₂), 26.9 (s, (CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NBn₂), 26.8 (s, NCH₂CH₂), 22.9 (s, C(4)), 16.5 (d, ³J = 6.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4 (d, ³J = 7.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂) ; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.16 ; IR (ν, cm⁻¹) : 2927 (m), 1776 (w, C=O), 1697 (s, C=O), 1494 (m), 1441 (m), 1248 (m, P=O), 1055 (m), 1024 (s, P-O), 960 (s,

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(dibenzylamino)hexyl))-2H-isoinol-4-phosphonate-1,3-dione (**14**).
Reaction of **11** (114 mg, 0.229 mmol) with dibenzylamine (44 µL, 45 mg, 0.229 mmol) and triethylamine (26 µL, 278 mg, 0.274 mmol) gave **14** as a yellowish oil (71 mg, 55 %), Rf [ethyl acetate] = 0.3 ; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (d, ³J = 7.3 Hz, CH (Ph), 4H), 7.30 (t, ³J = 7.3 Hz, CH(Ph), 4H), 7.22 (t, ³J = 7.3 Hz, CH(Ph), 2H), 6.06 (dt, ³J_{2,3} = 9.2 Hz, ³J_{3,4'} = ⁴J_{3,5} = 4.6 Hz and ³J_{3,4} = ⁴J_{3,p} = 1.3 Hz, C(3)-H, 1H), 5.98 (dt, ³J_{2,3} = 9.1 Hz, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 6.1 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{2,4} = 1.3 Hz, C(2)-H, 1H), 4.22-4.12 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.07 (q, ³J = 7.2 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 3.53 (s, N(CH₂Ph)₂, 4H), 3.41 (m, NCH₂, 2H), 3.30 (ddd, ³J_{6,p} = 19.3 Hz, ³J_{5,6} = 9.4 Hz and ³J_{1,6} = 6.5 Hz, C(6)-H, 1H), 3.07 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4',5} = 9.3 Hz and ³J_{4,5} = 4.2 Hz, C(5)-H, 1H), 2.97 (dt, ¹J_{1,p} = 22.8 Hz and ³J_{1,6} = ³J_{1,2} = 6.1 Hz, C(1)-H, 1H), 2.70 (dq, ²J_{4,4'} = 16.6 Hz and ³J_{4,5} = ⁵J_{4,p} = ³J_{3,4} = 4.0 Hz, C(4)-H, 1H), 2.38 (t, ³J = 7.1 Hz, CH₂NBn₂, 2H), 2.34 (dddq, ²J_{4,4'} = 16.4 Hz, ³J_{4',5} = 9.2 Hz, ³J_{3,4'} = 5.5 Hz and ⁴J_{2,4'} = ⁴J_{4',6} = ⁵J_{4',p} = 1.8 Hz, C(4)-H'), 1.50 (tt, ³J = 7.8 Hz and ³J = 7.7 Hz, NCH₂CH₂(CH₂)₄NBn₂ or N(CH₂)₄CH₂CH₂NBn₂, 2H), 1.48 (tt, ³J = 7.8 Hz and ³J = 7.5 Hz, N(CH₂)₄CH₂CH₂NBn₂ or NCH₂CH₂(CH₂)₄NBn₂, 2H), 1.31 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.29 (t, ³J = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.17 (tt, J = 7.6 Hz and J = 7.3 Hz, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NBn₂ and N(CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NBn₂, 4H) ; ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.2 (s, C=O), 176.5 (d, ³J = 4.3 Hz, C=O), 140.04 (s, Cq(Ph)), 130.4 (d, ³J_{3,p} = 12.2 Hz, C(3)), 128.8 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 126.8 (s, CH(Ph)), 124.3 (d, ²J_{2,p} = 7.8 Hz, C(2)), 63.1 (d, ²J = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 61.9 (d, ²J = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 58.3 (s, N(CH₂Ph)₂), 53.2 (s, CH₂NBn₂), 40.7 (d, ²J_{6,p} = 3.4 Hz, C(6)), 39.0 (s, NCH₂), 38.9 (d, ³J_{5,p} = 8.8 Hz, C(5)), 34.1 (d, ¹J_{1,p} = 146.2 Hz, C(1)), 27.6 (s, CH₂CH₂NBn₂), 26.9 (s, N(CH₂)₂CH₂(CH₂)₃NBn₂), 26.9 (s, (CH₂)₃CH₂(CH₂)₂NBn₂), 26.8 (s, NCH₂CH₂), 22.9 (s, C(4)), 16.5 (d, ³J = 6.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4 (d, ³J = 7.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂) ; ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.16 ; IR (ν, cm⁻¹) : 2927 (m), 1776 (w, C=O), 1697 (s, C=O), 1494 (m), 1441 (m), 1248 (m, P=O), 1055 (m), 1024 (s, P-O), 960 (s,

chromatography on silica gel.
under reduced pressure and the residue was purified by column
organic layers were dried over magnesium sulfate. The solvent was removed

P-O), 698 (s), 750 (w), 683 (w) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for $C_{32}H_{44}N_2O_5P$: 567.29824, Found : 567.29779 (100).

Preparation of diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(-azidohexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (15).

In a flame dried flask was introduced **11** (114 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in anhydrous acetonitrile (1.9 mL) in the absence of light. A solution of tetrabutyl ammonium azide (56.9 mg, 0.229 mmol, 1 equiv) in anhydrous acetonitrile (0.4 mL) was added dropwise. The mixture was refluxed for 45 minutes (IR control: new band at 2093 cm^{-1} and disappearance of the band at 2004 cm^{-1}). Diethyl ether was poured into the mixture. The insoluble salt (tetrabutylammonium iodide) was removed by filtration and the solvent was evaporated under reduced pressure to furnish crude **15** as a brown oil (90 mg, 95%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.12-6.02 (m, C(3)-H, 1H), 6.02-5.92 (m, C(2)-H, 1H), 4.17 (q, $^3J = 7.1$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 4.07 (q, $^3J = 7.1$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 3.46 (t, $^3J = 7.2$ Hz, NCH_2 , 2H), 3.33 (ddd, $^3J_{6,p} = 18.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.4$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.25 (t, $^3J = 6.8$ Hz, CH_2N_3 , 2H), 3.12 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.3$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.98 (dt, $^1J_{1,p} = 22.7$ Hz and $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.72 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz and $^3J_{4,5} = ^5J_{4,p} = ^3J_{3,4} = 4.2$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.36 (dddd, $^2J_{4,4'} = 16.2$ Hz, $^3J_{4',5} = 9.0$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.4$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{1,4'} = 1.8$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.65-1.55 (m, $NCH_2CH_2(CH_2)_4N_3$ and $N(CH_2)_4CH_2CH_2N_3$, 4H), 1.50-1.35 (m, $N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3N_3$ and $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2N_3$, 4H), 1.31 (t, $^3J = 7.0$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 3H), 1.30 (t, $^3J = 7.0$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.2 (s, C=O), 176.6 (d, $^3J = 4.6$ Hz, C=O), 130.4 (d, $^3J_{3,p} = 13.0$ Hz, C(3)), 124.3 (d, $^2J_{2,p} = 7.8$ Hz, C(2)), 63.1 (d, $^3J = 6.8$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$), 62.0 (d, $^3J = 7.1$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$), 51.4 (s, CH_2N_3), 40.7 (d, $^2J_{6,p} = 3.4$ Hz, C(6)), 38.9 (d, $^3J_{5,p} = 9.3$ Hz, C(5)), 38.9 (s, NCH_2), 34.1 (d, $^1J_{1,p} = 146.3$ Hz, C(1)), 28.7 (s, NCH_2CH_2), 27.5 (s, $CH_2CH_2N_3$), 26.4 (s, $N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3N_3$ or $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2N_3$), 26.3 (s, $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2N_3$ or $N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3N_3$), 22.9 (s, C(4)), 16.5 (d, $^3J = 4.6$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$), 16.4 (d, $^3J = 5.5$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$) ; ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ : 26.08.

P-O), 698 (s), 750 (w), 683 (w) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for $C_{32}H_{44}N_2O_5P$: 567.29824, Found : 567.29779 (100).

Preparation of diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-(-azidohexyl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (15).

In a flame dried flask was introduced **11** (114 mg, 0.23 mmol, 1 equiv) in anhydrous acetonitrile (1.9 mL) in the absence of light. A solution of tetrabutyl ammonium azide (56.9 mg, 0.229 mmol, 1 equiv) in anhydrous acetonitrile (0.4 mL) was added dropwise. The mixture was refluxed for 45 minutes (IR control: new band at 2093 cm^{-1} and disappearance of the band at 2004 cm^{-1}). Diethyl ether was poured into the mixture. The insoluble salt (tetrabutylammonium iodide) was removed by filtration and the solvent was evaporated under reduced pressure to furnish crude **15** as a brown oil (90 mg, 95%). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.12-6.02 (m, C(3)-H, 1H), 6.02-5.92 (m, C(2)-H, 1H), 4.17 (q, $^3J = 7.1$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 4.07 (q, $^3J = 7.1$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 2H), 3.46 (t, $^3J = 7.2$ Hz, NCH_2 , 2H), 3.33 (ddd, $^3J_{6,p} = 18.9$ Hz, $^3J_{5,6} = 9.4$ Hz and $^3J_{1,6} = 6.4$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.25 (t, $^3J = 6.8$ Hz, CH_2N_3 , 2H), 3.12 (td, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 9.3$ Hz and $^3J_{4,5} = 4.2$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.98 (dt, $^1J_{1,p} = 22.7$ Hz and $^3J_{1,6} = ^3J_{1,2} = 6.9$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.72 (dq, $^2J_{4,4'} = 16.5$ Hz and $^3J_{4,5} = ^5J_{4,p} = ^3J_{3,4} = 4.2$ Hz, C(4)-H, 1H), 2.36 (dddd, $^2J_{4,4'} = 16.2$ Hz, $^3J_{4',5} = 9.0$ Hz, $^3J_{3,4'} = 5.4$ Hz and $^4J_{2,4'} = ^4J_{4',6} = ^5J_{1,4'} = 1.8$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.65-1.55 (m, $NCH_2CH_2(CH_2)_4N_3$ and $N(CH_2)_4CH_2CH_2N_3$, 4H), 1.50-1.35 (m, $N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3N_3$ and $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2N_3$, 4H), 1.31 (t, $^3J = 7.0$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 3H), 1.30 (t, $^3J = 7.0$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$, 3H) ; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.2 (s, C=O), 176.6 (d, $^3J = 4.6$ Hz, C=O), 130.4 (d, $^3J_{3,p} = 13.0$ Hz, C(3)), 124.3 (d, $^2J_{2,p} = 7.8$ Hz, C(2)), 63.1 (d, $^3J = 6.8$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$), 62.0 (d, $^3J = 7.1$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$), 51.4 (s, CH_2N_3), 40.7 (d, $^2J_{6,p} = 3.4$ Hz, C(6)), 38.9 (d, $^3J_{5,p} = 9.3$ Hz, C(5)), 38.9 (s, NCH_2), 34.1 (d, $^1J_{1,p} = 146.3$ Hz, C(1)), 28.7 (s, NCH_2CH_2), 27.5 (s, $CH_2CH_2N_3$), 26.4 (s, $N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3N_3$ or $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2N_3$), 26.3 (s, $N(CH_2)_3CH_2(CH_2)_2N_3$ or $N(CH_2)_2CH_2(CH_2)_3N_3$), 22.9 (s, C(4)), 16.5 (d, $^3J = 4.6$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$), 16.4 (d, $^3J = 5.5$ Hz, $PO(OCH_2CH_3)_2$) ; ^{31}P NMR (121 MHz, $CDCl_3$) δ : 26.08.

Preparation of diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6(4-phenyl)-1H-

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

(s, C=O), 1439 (m), 1402 (s), 1248 (m, P=O), 1022 (s, P-O), 960 (s, P-O), 768 (s), 696 (s) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H] Calcd for $C_{26}H_{35}O_5N_4P$: 515.24178, Found: 515.21124 (100).

2. Complexation study

2.1 ESI-HRMS

ESI-HRMS analyses (for coordination and competition experiments) were performed on a LTQ-Orbitrap XL hybrid mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany). Data were acquired in positive ion mode using full-scan MS with a mass range of 200–2000 m/z. The orbitrap operated at 30,000 resolution (FWHM definition). All experimental data were acquired using daily external calibration prior to data acquisition. Appropriate tuning of the electrospray ion source was done to ensure the preservation of the complexes formed in the solution but to avoid the detection of adducts formed during the ESI process. The following electrospray inlet conditions were applied: flow rate, 200 μ L.min⁻¹; spray voltage, 5 kV; sheath gas (N₂) flow rate, 20 a.u.; auxiliary gas (N₂) flow rate; capillary temperature, 275 °C; capillary voltage, 45 V; tube lens, 80 V. Salts purchased from Aldrich, Alpha or Acros were of the highest quality available and vacuum dried at room temperature on P₂O₅ prior to use. Acetonitrile from Biosolve (LC–MS grade) and ethanol from Fisher (absolute) were used for MS experiments. For all experiments, the concentration of the ligand was ca.0.5 mM with 5 equiv of cation. For fragmentation experiments, fragmentation in the source was also tested between 0 and 100 (maximum value) relative unit to check the stability of the complexes. For competition experiments between two ligands and one metallic cation, concentration of 0.25 mM of each ligand was used with 5 equiv of cation; 2.5 equiv of each cation with 0.5 mM of ligand was used for the competition experiments for one ligand between two cations.

2.2 Photoluminescence

Eu(NO₃)₃.5H₂O (99.9 %) was purchased from Aldrich and acetonitrile for analysis was used without further purification. The luminescent measurements were recorded on a Varian Cary Eclipse spectrophotometer. The emission spectra were measured in 1 cm path-length quartz cells in photo counts and corrected for the instrumental function.

(s, C=O), 1439 (m), 1402 (s), 1248 (m, P=O), 1022 (s, P-O), 960 (s, P-O), 768 (s), 696 (s) ; HRMS (ESI, positive mode) m/z (%) [M+H] Calcd for $C_{26}H_{35}O_5N_4P$: 515.24178, Found: 515.21124 (100).

2. Complexation study

2.1 ESI-HRMS

ESI-HRMS analyses (for coordination and competition experiments) were performed on a LTQ-Orbitrap XL hybrid mass spectrometer (Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany). Data were acquired in positive ion mode using full-scan MS with a mass range of 200–2000 m/z. The orbitrap operated at 30,000 resolution (FWHM definition). All experimental data were acquired using daily external calibration prior to data acquisition. Appropriate tuning of the electrospray ion source was done to ensure the preservation of the complexes formed in the solution but to avoid the detection of adducts formed during the ESI process. The following electrospray inlet conditions were applied: flow rate, 200 μ L.min⁻¹; spray voltage, 5 kV; sheath gas (N₂) flow rate, 20 a.u.; auxiliary gas (N₂) flow rate; capillary temperature, 275 °C; capillary voltage, 45 V; tube lens, 80 V. Salts purchased from Aldrich, Alpha or Acros were of the highest quality available and vacuum dried at room temperature on P₂O₅ prior to use. Acetonitrile from Biosolve (LC–MS grade) and ethanol from Fisher (absolute) were used for MS experiments. For all experiments, the concentration of the ligand was ca.0.5 mM with 5 equiv of cation. For fragmentation experiments, fragmentation in the source was also tested between 0 and 100 (maximum value) relative unit to check the stability of the complexes. For competition experiments between two ligands and one metallic cation, concentration of 0.25 mM of each ligand was used with 5 equiv of cation; 2.5 equiv of each cation with 0.5 mM of ligand was used for the competition experiments for one ligand between two cations.

2.2 Photoluminescence

Eu(NO₃)₃.5H₂O (99.9 %) was purchased from Aldrich and acetonitrile for analysis was used without further purification. The luminescent measurements were recorded on a Varian Cary Eclipse spectrophotometer. The emission spectra were measured in 1 cm path-length quartz cells in photo counts and corrected for the instrumental function.

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

A 0.113 M solution of ligand **12** in acetonitrile was titrated with a $5.999 \cdot 10^{-3}$ M $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution in acetonitrile. The emission spectra were recorded in the $\text{Eu}(\text{III})$ photoluminescence region (550-675 nm). The spectrophotometer parameters were conserved constant during the all time of the titration (excitation at 244.67 nm (Ligand), PMT voltage: 600 V, slits: 10/10 and scans Medium). The intensity of ($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$) major $\text{Eu}(\text{III})$ emission band of each emission spectra was determined with a lorentzien simulation using Microcal TM Origin [®] 6.0 software (© 1991-1999 Microcal software, Inc.) from each emission spectrum. These intensities were corrected by a dilution factor (= total volume/initial volume) and reported as a function of the ratio $[\text{Eu}(\text{III})] / [\textbf{12}]$ in order to obtain the titration curve.

Supporting Information (see footnote on the first page of this article): Procedures used for the preparation of maleimides **3a-j**, the cycloadduct **5f** and functionalized cycloadducts **8**, **9'**, and **13**; all NMR spectra of maleimides **3b-e** and **3j**, cycloadducts **5a-j** and products **6-15** and **17**; representative ESI-HRMS spectra, tables of exact masses and titration data are recorded in the supporting information. Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org/> or from the author.

Acknowledgments

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S. – FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009.

References

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffres romains pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

- [I] (a) Pounder, R.J.; Stanford, M.J.; Brooks, P.; Richards, S.P.; Dove, A.P. *Chem. Commun.* **2008**, 5158-5160. (b) Baldwin, A.D.; Kiick, K.L. *Bioconjugate Chem.* **2011**, 22, 1946–1953. (c) Mather, B.D.;

- (a) Pounder, R.J.; Stanford, M.J.; Brooks, P.; Richards, S.P.; Dove, A.P. *Chem. Commun.* **2008**, 5158-5160. (b) Baldwin, A.D.; Kiick, K.L. *Bioconjugate Chem.* **2011**, 22, 1946–1953. (c) Mather, B.D.;

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffres romains pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

References

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S. – FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009.

Acknowledgments

Procedures used for the preparation of maleimides **3a-j**, the cycloadduct **5f** and functionalized cycloadducts **8**, **9'**, and **13**; all NMR spectra of maleimides **3b-e** and **3j**, cycloadducts **5a-j** and products **6-15** and **17**; representative ESI-HRMS spectra, tables of exact masses and titration data are recorded in the supporting information. Supporting information for this article is available on the WWW under <http://www.eurjoc.org/> or from the author.

A 0.113 M solution of ligand **12** in acetonitrile was titrated with a $5.999 \cdot 10^{-3}$ M $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution in acetonitrile. The emission spectra were recorded in the $\text{Eu}(\text{III})$ photoluminescence region (550-675 nm). The spectrophotometer parameters were conserved constant during the all time of the titration (excitation at 244.67 nm (Ligand), PMT voltage: 600 V, slits: 10/10 and scans Medium). The intensity of ($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$) major $\text{Eu}(\text{III})$ emission band of each emission spectra was determined with a lorentzien simulation using Microcal TM Origin [®] 6.0 software (© 1991-1999 Microcal software, Inc.) from each emission spectrum. These intensities were corrected by a dilution factor (= total volume/initial volume) and reported as a function of the ratio $[\text{Eu}(\text{III})] / [\textbf{12}]$ in order to obtain the titration curve.

Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire

- Viswanathan, K.; Miller, K.M.; Long, T.E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487–531.
- [II] Hagiwara, T.; Shimizu, T.; Hamana, H.; Narita T. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1990**, 28, 9, 2437–2444.
- [III] Mc Kenna, C.E.; Higa, M.T.; Cheung, N.H.; Mc Kenna M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [IV] (a) Jalees; M.; Castano, A.; Payen, F.; Boursiquot, S.; Imtiaz, T.; Lall-Ramnarine, S.; Thomas, M.; Wishart, J.F. *Abstracts of Papers, 240th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 22-26, 2010*, CHED-226. (b) Finkelstein, M.; Dunkl, F. S.; Ross, S. D. *Brevet US 4189761 A 19800219* **1980**, CAN 93:17877.
- [1] (a) Savignac, P.; Iorga, B. *Modern phosphonate chemistry* (CRC Press: LLC BocaRaton). (b) Kukkhhar, V.P.; Hudson, H.R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids : chemistry and biological applications*, Wiley and Sons, Ltd, Chichester, **2000**.
- [2] (a) Clearfield, A.; Demadis, K.D. *Metal Phosphonate Chemistry: From Synthesis to Applications*, **2012**, Ed. RSC Publishing, Cambridge. (b) Maillet, C.; Janvier, P.; Bertrand, M.-J.; Praveen, T.; Bujoli, B. *Hybrid Organic Inorganic Materials based on Organophosphorus Derivatives*, Springer, Berlin/Heidelberg, **2000**.
- [3] (a) Guerrero, G.; Mutin, P.H.; Viaux, A. *Chem. Matter.* **2001**, 13, 4367-4373. (b) Péchy, P.; Rotzinger, F.P.; Nazeeruddin, M.K.; Kohle, O.; Zakeeruddin, S.M.; Humphry-Baker, R.; Grätzel, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 65-66.
- [4] (a) Corbellini, F.; van Leeuwen, W.B.F.; Beiljleveld, H.; Kooijman, H.; Spek, A.L.; Verboom, W.; Crego-Calama, M.; Reinhoudt, D. *New J. Chem.* **2005**, 29, 243-248. (b) Chauvin, A.-S.; Comby, S.; Baud, M.; De Piano, C.; Duhot, C.; Bünzli, J.-C. G. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 10687-10696.
- [5] (a) Bakhmutova, E.V.; Ouyang, X.; Medvedev, D.G.; Clearfield, A.; *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 7046-7051. (b) Van Alsten, J.G. *Langmuir* **1999**, 15, 7605-7614. (c) Yang, H.C.; Aoki, K.; Hong, H.G.; Sackett, D.D.; Arendt, M.F.; Yau, S.L.; Bell, C.M.; Mallouk, T.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11855-11862. (d) Hong, H.G.; Sackett, D.D.; Mallouk, T.E. *Chem. Matter.* **1991**, 3, 521-527.

- [I] Viswanathan, K.; Miller, K.M.; Long, T.E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, 31, 487–531.
- [II] Hagiwara, T.; Shimizu, T.; Hamana, H.; Narita T. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1990**, 28, 9, 2437–2444.
- [III] Mc Kenna, C.E.; Higa, M.T.; Cheung, N.H.; Mc Kenna M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [IV] (a) Jalees; M.; Castano, A.; Payen, F.; Boursiquot, S.; Imtiaz, T.; Lall-Ramnarine, S.; Thomas, M.; Wishart, J.F. *Abstracts of Papers, 240th ACS National Meeting, Boston, MA, United States, August 22-26, 2010*, CHED-226. (b) Finkelstein, M.; Dunkl, F. S.; Ross, S. D. *Brevet US 4189761 A 19800219* **1980**, CAN 93:17877.
- [1] (a) Savignac, P.; Iorga, B. *Modern phosphonate chemistry* (CRC Press: LLC BocaRaton). (b) Kukkhhar, V.P.; Hudson, H.R. *Aminophosphonic and aminophosphinic acids : chemistry and biological applications*, Wiley and Sons, Ltd, Chichester, **2000**.
- [2] (a) Clearfield, A.; Demadis, K.D. *Metal Phosphonate Chemistry: From Synthesis to Applications*, **2012**, Ed. RSC Publishing, Cambridge. (b) Maillet, C.; Janvier, P.; Bertrand, M.-J.; Praveen, T.; Bujoli, B. *Hybrid Organic Inorganic Materials based on Organophosphorus Derivatives*, Springer, Berlin/Heidelberg, **2000**.
- [3] (a) Guerrero, G.; Mutin, P.H.; Viaux, A. *Chem. Matter.* **2001**, 13, 4367-4373. (b) Péchy, P.; Rotzinger, F.P.; Nazeeruddin, M.K.; Kohle, O.; Zakeeruddin, S.M.; Humphry-Baker, R.; Grätzel, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 65-66.
- [4] (a) Corbellini, F.; van Leeuwen, W.B.F.; Beiljleveld, H.; Kooijman, H.; Spek, A.L.; Verboom, W.; Crego-Calama, M.; Reinhoudt, D. *New J. Chem.* **2005**, 29, 243-248. (b) Chauvin, A.-S.; Comby, S.; Baud, M.; De Piano, C.; Duhot, C.; Bünzli, J.-C. G. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 10687-10696.
- [5] (a) Bakhmutova, E.V.; Ouyang, X.; Medvedev, D.G.; Clearfield, A.; *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 7046-7051. (b) Van Alsten, J.G. *Langmuir* **1999**, 15, 7605-7614. (c) Yang, H.C.; Aoki, K.; Hong, H.G.; Sackett, D.D.; Arendt, M.F.; Yau, S.L.; Bell, C.M.; Mallouk, T.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11855-11862. (d) Hong, H.G.; Sackett, D.D.; Mallouk, T.E. *Chem. Matter.* **1991**, 3, 521-527.

- [6] Mikulski, C.M.; Henry, W.; Pytlewski, L.L.; Karayannis, N.M.; *Transition. Met. Chem.* **1997**, 2, 135-140. (b) Pawlicki, G.; Lis, S. *Opt. Mater.* **2011**, 33, 1544-1547.
- [7] Lees, A.M.J.; Kresinski, R.A.; Platt, A.W.G. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1457-1463.
- [8] (a) Villemain, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140-5144. (b) Monbaliu, J.-C.; Villemain, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Target in Heterocyclic Systems (THS)* (Eds: Attonasi, O. A.; Spinelli, D.), **2010**, 14, p 49-79.
- [9] (a) Marcia de Figueiredo, R.; Oczipka, P.; Fröhlich, R.; Christmann, M. *Synthesis* **2008**, 8, 1316-1318; (b) Peng, L.; Zhang, G.; Zhang, D.; Xiang, J.; Zhao, R.; Wang, Y.; Zhu, D. *Org. Lett.* **2009**, 17, 4014-4017.
- [10] (a) Keller, K.A.; Guo, J.; Panna, S.; Finn, M.G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1181-1184. (b) Sun, C.; Aspland, S.E.; Ballatore, C.; Castillo R.; Smith, A.B.; Castellino, A.J. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 104-107. (c) Keller, O.; Rudinger, J. *Helv. Chim. Act.* **1975**, 58, 63, 531-541.
- [11] Schwartz, A.L.; Lerner, L.M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 21-23.
- [12] (a) Dalton King, H.; Dubowchik, G.M.; Walker, M.A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1987-1990. (b) Hoye, T.R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5191-5194.
- [13] Clevenger, R.C.; Turnbull, K.D. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1379-1398.
- [14] (a) Chen, X.; Dam, M.A.; Ono, K.; Mal, A.; Shen, H.; Nutt, S.R.; Sheran, K.; Wudl, F. *Science* **2002**, 295, 1698-1702. (b) Adachi, K.; Achimuthu, A.K.; Chujo, Y. *Macromolecules* **2004**, 37, 9793-9797. (c) McElhanon, J.R.; Wheeler, D.R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2681-2683. (d) Gabriel, G.J.; Maegerlein, J.A.; Nelson, C.F.; Dabkowski, J.M.; Eren, T.; Nüsslein, K.; Tew, G.N. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 433-439. (e) Binder, W.H.; Kluger, C. *Macromolecules* **2004**, 37, 9321-9330. (f) Zhu, J.; Kell, A.J.; Workentin, M.S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 22, 4993-4996. (g) Samsam Bakhtiari, A.B.; Hsiao, D.; Jin, G.; Gates, B.D.; Branda, N.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4166-4169. (h) Liu,

- [6] Mikulski, C.M.; Henry, W.; Pytlewski, L.L.; Karayannis, N.M.; *Transition. Met. Chem.* **1997**, 2, 135-140. (b) Pawlicki, G.; Lis, S. *Opt. Mater.* **2011**, 33, 1544-1547.
- [7] Lees, A.M.J.; Kresinski, R.A.; Platt, A.W.G. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1457-1463.
- [8] (a) Villemain, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140-5144. (b) Monbaliu, J.-C.; Villemain, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. *Target in Heterocyclic Systems (THS)* (Eds: Attonasi, O. A.; Spinelli, D.), **2010**, 14, p 49-79.
- [9] (a) Marcia de Figueiredo, R.; Oczipka, P.; Fröhlich, R.; Christmann, M. *Synthesis* **2008**, 8, 1316-1318; (b) Peng, L.; Zhang, G.; Zhang, D.; Xiang, J.; Zhao, R.; Wang, Y.; Zhu, D. *Org. Lett.* **2009**, 17, 4014-4017.
- [10] (a) Keller, K.A.; Guo, J.; Panna, S.; Finn, M.G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1181-1184. (b) Sun, C.; Aspland, S.E.; Ballatore, C.; Castillo R.; Smith, A.B.; Castellino, A.J. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 104-107. (c) Keller, O.; Rudinger, J. *Helv. Chim. Act.* **1975**, 58, 63, 531-541.
- [11] Schwartz, A.L.; Lerner, L.M. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 21-23.
- [12] (a) Dalton King, H.; Dubowchik, G.M.; Walker, M.A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1987-1990. (b) Hoye, T.R.; Dvornikovs, V.; Sizova, E. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5191-5194.
- [13] Clevenger, R.C.; Turnbull, K.D. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1379-1398.
- [14] (a) Chen, X.; Dam, M.A.; Ono, K.; Mal, A.; Shen, H.; Nutt, S.R.; Sheran, K.; Wudl, F. *Science* **2002**, 295, 1698-1702. (b) Adachi, K.; Achimuthu, A.K.; Chujo, Y. *Macromolecules* **2004**, 37, 9321-9330. (e) Binder, W.H.; Kluger, C. *Macromolecules* **2004**, 37, 9321-9330. (f) Zhu, J.; Kell, A.J.; Workentin, M.S. *Org. Lett.* **2006**, 8, 22, 4993-4996. (g) Samsam Bakhtiari, A.B.; Hsiao, D.; Jin, G.; Gates, B.D.; Branda, N.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4166-4169. (h) Liu,

- X.; Zhu, M.; Chen, S.; Yuan, M.; Guo, Y.; Song, Y.; Liu, H.; Li, Y. *Langmuir* **2008**, 24, 11967-11974.
- [15] Kwart, M.; Burchuk, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3094-3097.
- [16] Cheronis, J.C.; Whalley, E.T.; Nguyen, K.T.; Eubanks, S.R.; Allen, L.G.; Duggan, M.J.; Loy, S.D.; Bonham, K.A.; Blodgett, J.K. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1563-1572.
- [17] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 11, 1876-1880.
- [18] Griffin, C. E.; Daniewski, W.M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691-1693.
- [19] Beck, J.; Maton, L.; Habib Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Amino Acids* **2011**, 40, 679-689.
- [20] Vicentini, G.; Zinner, L.B.; Zukerman-Schpector, J.; Zinner, K. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 196, 353–382.

- Chapitre VII – Amélioration des propriétés complexantes de la structure demi-cage
par ajout d'un bras comportant une fonction supplémentaire
- X.; Zhu, M.; Chen, S.; Yuan, M.; Guo, Y.; Song, Y.; Liu, H.; Li, Y. *Langmuir* **2008**, 24, 11967-11974.
- [15] Kwart, M.; Burchuk, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 3094-3097.
- [16] Cheronis, J.C.; Whalley, E.T.; Nguyen, K.T.; Eubanks, S.R.; Allen, L.G.; Duggan, M.J.; Loy, S.D.; Bonham, K.A.; Blodgett, J.K. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1563-1572.
- [17] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 11, 1876-1880.
- [18] Griffin, C. E.; Daniewski, W.M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691-1693.
- [19] Beck, J.; Maton, L.; Habib Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Amino Acids* **2011**, 40, 679-689.
- [20] Vicentini, G.; Zinner, L.B.; Zukerman-Schpector, J.; Zinner, K. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 196, 353–382.

**EXTENSION DE LA METHODOLOGIE DE
SYNTHESE : PREPARATION DE DIENES
1-PHOSPHONES-3(4-DI)-SUBSTITUES,
VERS DES DIENES PHOSPHONES
DEPROTEGEABLES**

CHAPITRE VIII

CHAPITRE VIII

**EXTENSION DE LA METHODOLOGIE DE
SYNTHESE : PREPARATION DE DIENES
1-PHOSPHONES-3(4-DI)-SUBSTITUES,**

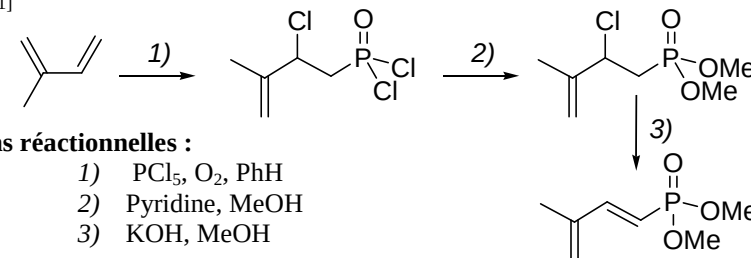
**VERS DES DIENES PHOSPHONES
DEPROTEGEABLES**

VIII.1 Avant Propos et principaux thèmes abordés dans la publication

La déprotection du phosphonate de diéthyle se révèle être peu sélective dans le cas du cycloadduit avec une jonction de cycle carbonée et comportant le motif imide. Dans ce cadre, la synthèse courte d'un diène comportant un phosphonate de dibenzyle a été développée dans le but d'accéder à des cycloadduits comportant un groupement acide phosphonique après hydrogénolyse. Cette synthèse permettra aussi l'accès à des diènes phosphonés en position 1 et substitués en position 3 (et 4) par un groupement alkyle.

VIII.2 Littérature: préparation de diènes phosphonés en position 1 et substitués en position 3 (et 4) par un groupement alkyle

Comme précédemment lors de la préparation du diène phosphoné en position 2, une équipe russe a utilisé un procédé de phosphochloration oxydative suivi de fonctionnalisations pour accéder à un diène phosphoné en position 1 et substitué en position 3 par un groupement alkyle (**Schéma VIII.1**).^[1]



Conditions réactionnelles :

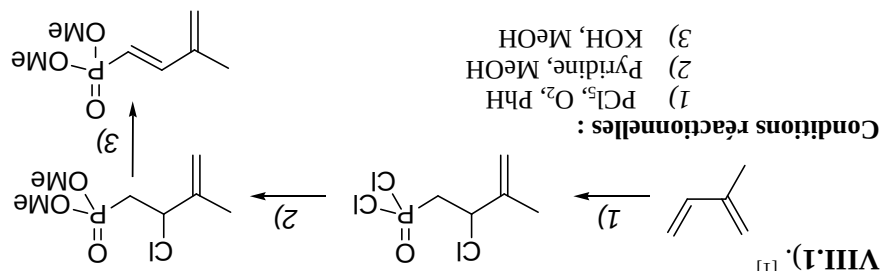
- 1) PCl_5 , O_2 , PhH
- 2) Pyridine, MeOH
- 3) KOH, MeOH

Schéma VIII.1 : Préparation du 3-méthyl-1,3-butadiényle phosphonate de diméthyle à l'aide d'un procédé de phosphochloration oxydative comme étape clé.

L'équipe russe d'A.A. Petrov a proposé dans les années 1980, une synthèse avec des modifications autour d'un époxyde substitué par un groupement phosphonate de diéthyle en position β (**Schéma VIII.2**).^[2]

Schéma VIII.1 : Préparation du 3-méthyl-1,3-butadiényle phosphonate de diméthyle à l'aide d'un procédé de phosphochloration oxydative comme étape clé.

L'équipe russe d'A.A. Petrov a proposé dans les années 1980, une synthèse avec des modifications autour d'un époxyde substitué par un groupement phosphonate de diéthyle en position β (**Schéma VIII.2**).^[2]



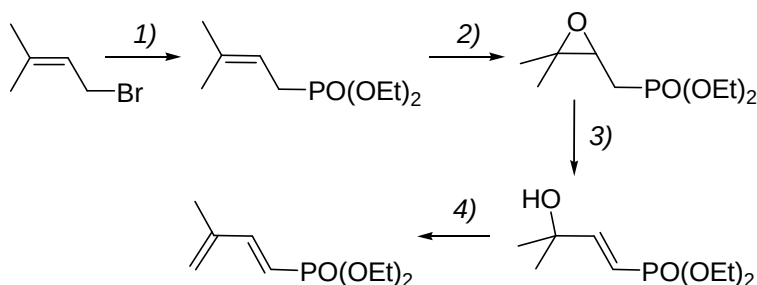
Comme précédemment lors de la préparation du diène phosphoné en position 2, une équipe russe a utilisé un procédé de phosphochloration oxydative suivi de fonctionnalisations pour accéder à un diène phosphoné en position 1 et substitué en position 3 par un groupement alkyle (**Schéma VIII.1**).^[1]

VIII.2 Littérature: préparation de diènes phosphonés en position 1 et substitués en position 3 (et 4) par un groupement alkyle

La déprotection du phosphonate de diéthyle se révèle être peu sélective dans le cas du cycloadduit avec une jonction de cycle carbonée et comportant le motif imide. Dans ce cadre, la synthèse courte d'un diène comportant un phosphonate de dibenzyle a été développée dans le but d'accéder à des cycloadduits comportant un groupement acide phosphonique après hydrogénolyse. Cette synthèse permettra aussi l'accès à des diènes phosphonés en position 1 et substitués en position 3 (et 4) par un groupement alkyle.

publication

VIII.1 Avant Propos et principaux thèmes abordés dans la

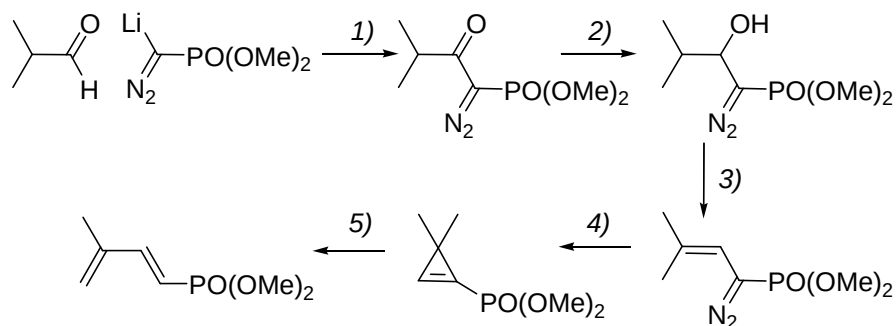


Conditions réactionnelles :

- 1) $\text{P}(\text{OEt})_3$, 130°C , 3h ^[10] ou $\text{NaOP}(\text{OEt})_2$ ^[1]
- 2) H_2O_2 , $(\text{CF}_3\text{COO})_2$, NaOAc , CHCl_3 , 0.25h, 63 % ^[2]
- 3) NaOEt , EtOH , 64 % ^[2]
- 4) SOCl_2 , CHCl_3 , 0.25h ^[2]

Schéma VIII.2 : Préparation du 3-méthyl-1,3-butadiényl phosphonate de diéthyle par des modifications autour d'un époxyde β-phosphoné.

Le diène désiré a aussi été obtenu par ouverture d'un cyclopropène phosphoné à l'aide de $\text{Cu}(0)$ (**Schéma VIII.3**), ce dernier étant préparé par irradiation d'un dérivé de type vinyl diazométhane. ^[III, III, 3]



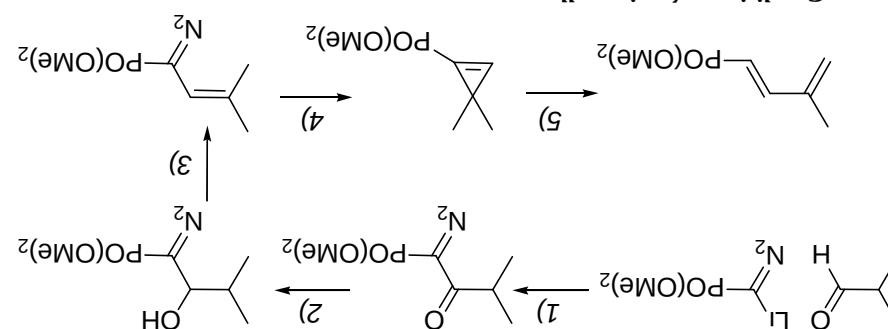
Conditions réactionnelles :

- 1) POCl_3 , pyridine ^[III]
- 2) NaBH_4 ^[III]
- 3) POCl_3 , NEt_3 ^[III]
- 4) Irradiation, Ph-H ^[III]
- 5) Cu , Ph-H ^[3]

Schéma VIII.3 : Préparation du 3-méthyl-1,3-butadiényl phosphonate de diéthyle par ouverture d'un vinylcyclopropane phosphoné.

Schéma VIII.3 : Préparation du 3-méthyl-1,3-butadiényl phosphonate de diéthyle par ouverture d'un vinylcyclopropane phosphoné.

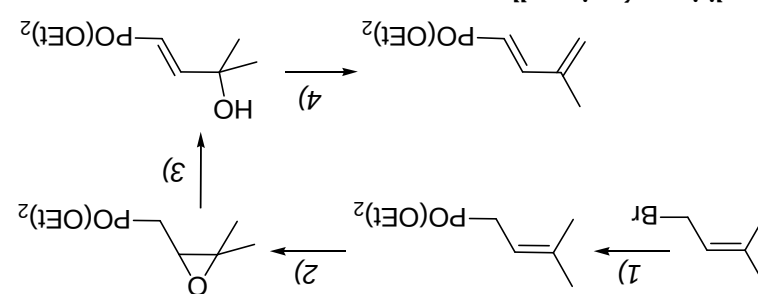
- Conditions réactionnelles :**
- 1) POCl_3 , pyridine ^[III]
 - 2) NaBH_4 ^[III]
 - 3) POCl_3 , NEt_3 ^[III]
 - 4) Irradiation, Ph-H ^[III]
 - 5) Cu , Ph-H ^[3]



Le diène désiré a aussi été obtenu par ouverture d'un cyclopropène phosphoné à l'aide de $\text{Cu}(0)$ (**Schéma VIII.3**), ce dernier étant préparé par irradiation d'un dérivé de type vinyl diazométhane. ^[III, III, 3]

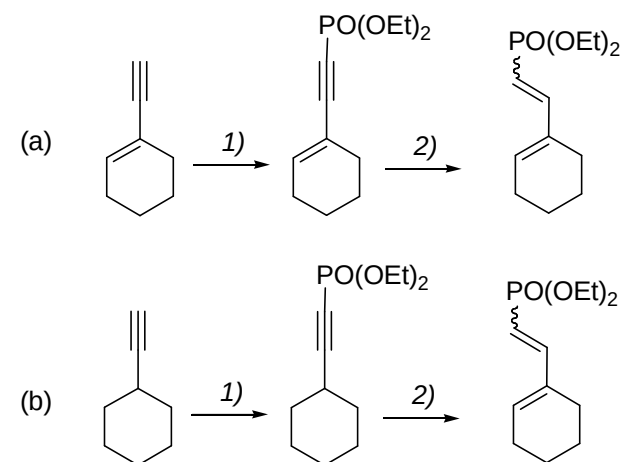
Schéma VIII.2 : Préparation du 3-méthyl-1,3-butadiényl phosphonate de diéthyle par des modifications autour d'un époxyde β-phosphoné.

- Conditions réactionnelles :**
- 1) $\text{P}(\text{OEt})_3$, 130°C , 3h ^[10] ou $\text{NaOP}(\text{OEt})_2$ ^[1]
 - 2) H_2O_2 , $(\text{CF}_3\text{COO})_2$, NaOAc , CHCl_3 , 0.25h, 63 % ^[2]
 - 3) NaOEt , EtOH , 64 % ^[2]
 - 4) SOCl_2 , CHCl_3 , 0.25h ^[2]



Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

Au cours des années 2000, c'est grâce à des réactions organométalliques que les diènes 1-phosphonés 3 substitués par un groupement alkyle ont été synthétisés. L'équipe de D. Yang a décrit la préparation d'arylvinyldiphosphonates par réduction d'une fonction alcyne phosphonée à l'aide d'un catalyseur à base d'In(III); cette méthodologie sera aussi appliquée à un cyclohexène substitué (**Schéma VIII.4a**).^[4] L'équipe de M. Srebnik a proposé l'isomérisation d'un motif 1-alkynylphosphonate en motif 1,3-diéthylphosphonate à l'aide d'un catalyseur à base de Pd(0) pour accéder aux diènes 1-phosphoné 4-substitués par un groupement alkyle (**Schéma VIII.4b**).^[9]

**Conditions réactionnelles (a):**

- 1) KOH, Br₂, 60°C puis P(OEt)₂^[IV] ou ClPO(OEt)₂, LiAlH₄, pyridine, reflux, puis pyridine, 105 °C, 5 h.^[V]
- 2) NaBH₄, InCl₃, CH₃CN, 15h, (-15)-(-20)°C, 97 %^[4]

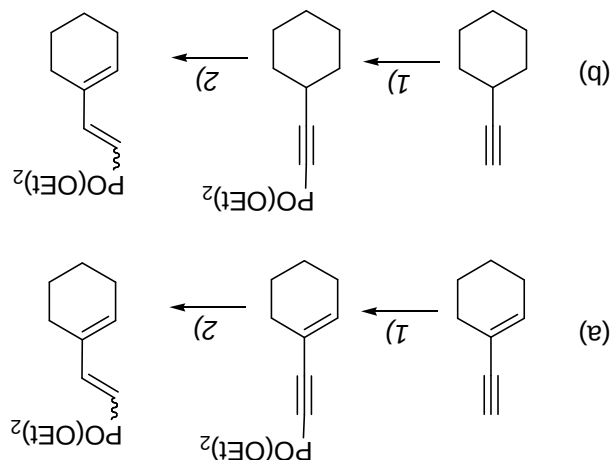
Conditions réactionnelles (b):

- 1) Cyclohexylacétylène, LDA, THF, hexane, (-78°C) – (-20°C), 2h, atm. inerte puis ClPO(OEt)₂, THF, hexane, (-78°C)-(-20°C), atm. inerte^[VI] ou (PhS)₂, CuI, K₂CO₃ puis mcpba puis P(OR)₃ (1 éq), 60°C, 3h^[VII]
- 2) Pd(PPh₃)₄, 1,3-dioxane, 5h, 100-130°C, atm. inerte, 45 %^[9]

Schéma VIII.4 : Préparation du 2-cyclohexylvinylphosphonate de diéthyle soit par réduction d'une fonction alcyne phosphonée (a), soit par isomérisation d'un alcyne phosphoné (b).

Schéma VIII.4 : Préparation du 2-cyclohexylvinylphosphonate de diéthyle soit par réduction d'une fonction alcyne phosphonée (a), soit par isomérisation d'un alcyne phosphoné (b).

- 1) Cyclohexylacétylène, LDA, THF, hexane, (-78°C) – (-20°C), 2h, atm. inerte puis ClPO(OEt)₂, THF, hexane, (-78°C)-(-20°C), atm. inerte^[VI] ou (PhS)₂, CuI, K₂CO₃ puis mcpba puis P(OR)₃ (1 éq), 60°C, 3h^[VII]
- 2) Pd(PPh₃)₄, 1,3-dioxane, 5h, 100-130°C, atm. inerte, 45 %^[9]



Au cours des années 2000, c'est grâce à des réactions organométalliques que les diènes 1-phosphonés 3 substitués par un groupement alkyle ont été synthétisés. L'équipe de D. Yang a décrit la préparation d'arylvinyldiphosphonates par réduction d'une fonction alcyne phosphonée à l'aide d'un catalyseur à base d'In(III); cette méthodologie sera aussi appliquée à un cyclohexène substitué (**Schéma VIII.4a**).^[4] L'équipe de M. Srebnik a proposé l'isomérisation d'un motif 1-alkynylphosphonate en motif 1,3-diéthylphosphonate à l'aide d'un catalyseur à base de Pd(0) pour accéder aux diènes 1-phosphoné 4-substitués par un groupement alkyle (**Schéma VIII.4b**).^[9]

Après chloroacétalisation du 2-méthyl-1,3-butadiène ^[VIII], un mélange de diènes phosphonés en position 1 et substitués en positions 2 et 3 est obtenu par phosphorylation de l'intermédiaire vinylique chloroacétylé (**Schéma VIII.5**). ^[6]

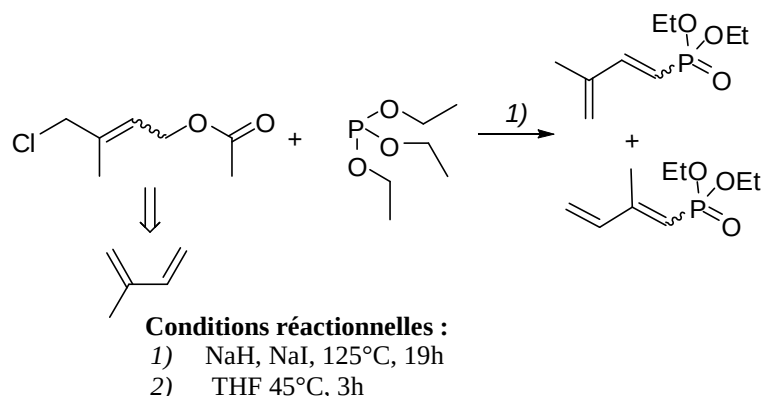


Schéma VIII.5 : Obtention d'un mélange de deux diènes par phosphorylation d'un intermédiaire vinylique chloroacétylé.

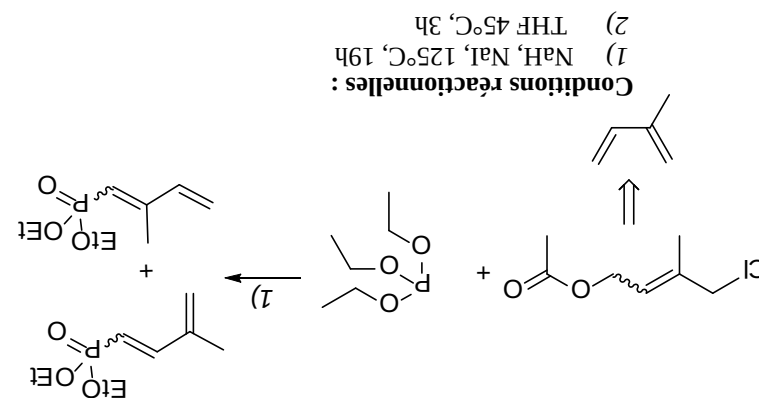
Le groupement phosphonate peut être aussi inséré dans les dernières étapes lorsque le motif diène est déjà présent (**Schéma VIII.6a**) ou est préformé (**Schéma VIII.6b**). Dans le premier cas, une réaction de Michaelis-Arbuzov catalysée par un catalyseur à base de Cu(I) a été utilisée (**Schéma VIII.6a**). ^[5] Dans le second cas, l'addition d'une dialkylphosphite sur un alcyne en présence de catalyseur à base de Ni(0) et après déshydratation a permis l'accès à un mélange de diènes phosphonés en position 1 ou 2 et substitués en position 3 (**Schéma VIII.6b**). ^[7]

En conclusion, l'ensemble des préparations décrites ci-dessus pour la préparation de diènes phosphonés en position 1 et substitués en position 3 par un groupement alkyle sont: soit des synthèses multi-étapes avec un rendement global faible, soit des synthèses donnant accès à un mélange de produits pas toujours séparables. Aucune synthèse décrite n'est donc facile à mettre en œuvre pour obtenir rapidement les diènes 1-phosphonés et 3-substitués comme réactifs de départ pour des réactions de Diels-Alder.

En conclusion, l'ensemble des préparations décrites ci-dessus pour la préparation de diènes phosphonés en position 1 et substitués en position 3 par un groupement alkyle sont: soit des synthèses multi-étapes avec un rendement global faible, soit des synthèses donnant accès à un mélange de produits pas toujours séparables. Aucune synthèse décrite n'est donc facile à mettre en œuvre pour obtenir rapidement les diènes 1-phosphonés et 3-substitués comme réactifs de départ pour des réactions de Diels-Alder.

Le groupement phosphonate peut être aussi inséré dans les dernières étapes lorsque le motif diène est déjà présent (**Schéma VIII.6a**) ou est préformé (**Schéma VIII.6b**). Dans le premier cas, une réaction de Michaelis-Arbuzov catalysée par un catalyseur à base de Cu(I) a été utilisée (**Schéma VIII.6a**). ^[5] Dans le second cas, l'addition d'une dialkylphosphite sur un alcyne en présence de catalyseur à base de Ni(0) et après déshydratation a permis l'accès à un mélange de diènes phosphonés en position 1 ou 2 et substitués en position 3 (**Schéma VIII.6b**). ^[7]

Schéma VIII.5 : Obtention d'un mélange de deux diènes par phosphorylation d'un intermédiaire vinylique chloroacétylé.



Après chloroacétalisation du 2-méthyl-1,3-butadiène ^[VIII], un mélange de diènes phosphonés en position 1 et substitués en positions 2 et 3 est obtenu par phosphorylation de l'intermédiaire vinylique chloroacétylé (**Schéma VIII.5**). ^[6]

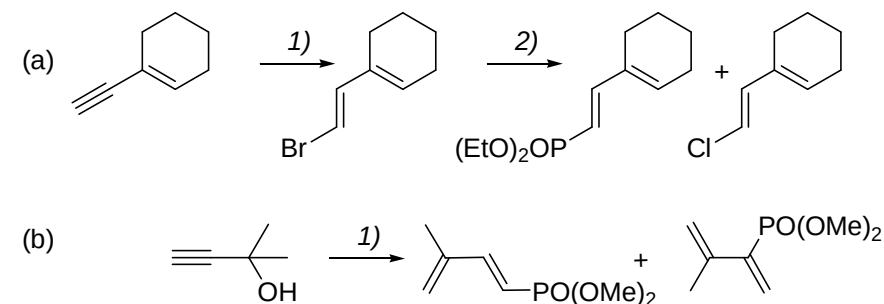
**Conditions réactionnelles (a):**1) Réactif de Schwartz, THF, 20 °C puis Br₂, THF, 0.17 h, 0 °C [IX]2) P(OEt)₃, CuCl, 2h, 200°C, 65 % [4]**Conditions réactionnelles (b):**1) HP(OEt)₂, [Ni(dimethylphenylphosphine)₄], THF, 16h, 20°C, 68% (23 : 77). [7]

Schéma VIII.6 : Obtention de mélange de diènes par insertion du phosphonate de diéthyle par réaction de Michaelis-Arbuzov sur un C(sp²) (a) ou par addition d'un dialkylphosphite sur un C(sp) (b).

VIII.3 Publication

Cette publication a été acceptée avec corrections dans *Tetrahedron*.

Title Polycyclic phosphonic acid derivatives obtained by a [4+2] cycloaddition strategy using phosphonodienes

Authors Elise Villemin, Koen Robeyns, Raphael Robiette and Jacqueline Marchand-Brynaert*

Affiliations Université catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Molecules, Solids and Reactivity (MOST), Place Louis Pasteur 1, Boîte L4.01.02, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium

*Auteur de correspondance: J. Marchand-Brynaert, Tel.: +32(10)472746; fax: +32(10)474168; e-mail:jacqueline.marchand@uclouvain.be

Affiliations Université catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Molecules, Solids and Reactivity (MOST), Place Louis Pasteur 1, Boîte L4.01.02, 1348 Louvain-la-Neuve, Belgium
*Auteur de correspondance: J. Marchand-Brynaert, Tel.: +32(10)472746; fax: +32(10)474168; e-mail:jacqueline.marchand@uclouvain.be

Authors Elise Villemin, Koen Robeyns, Raphael Robiette and Jacqueline Marchand-Brynaert*

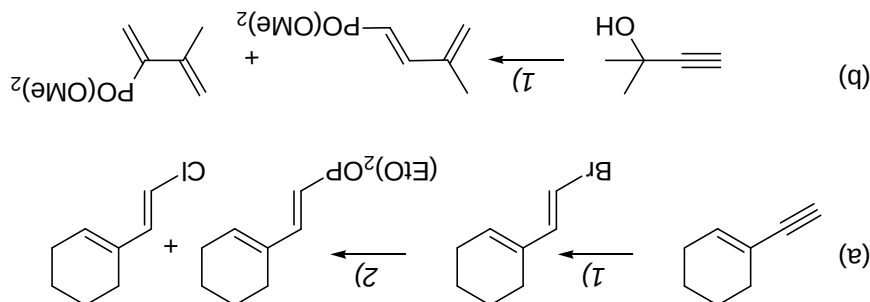
Title Polycyclic phosphonic acid derivatives obtained by a [4+2] cycloaddition strategy using phosphonodienes

Cette publication a été acceptée avec corrections dans *Tetrahedron*.

VIII.3 Publication

Schéma VIII.6 : Obtention de mélange de diènes par insertion du phosphonate de diéthyle par réaction de Michaelis-Arbuzov sur un C(sp²) (a) ou par addition d'un dialkylphosphite sur un C(sp) (b).

Conditions réactionnelles (a):
1) Réactif de Schwartz, THF, 20 °C puis Br₂, THF, 0.17 h, 0 °C [IX]
2) P(OEt)₃, CuCl, 2h, 200°C, 65 % [4]
Conditions réactionnelles (b):
1) HP(OEt)₂, [Ni(dimethylphenylphosphine)₄], THF, 16h, 20°C, 68% (23 : 77). [7]



Abstract

A practical route is described for the preparation of 1-phosphono-3(,4-di)-substituted-1,3-butadienes based on the Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction. Their reactivity in the Diels-Alder (DA) reaction with three selected dienophiles is studied and compared to diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene. A particular attention is given to the *P*-deprotection of cycloadducts from dibenzyl phosphonodienes. New phosphonated bicycles and tricycles have been obtained using this HWE / DA reaction sequence.

Keywords 1-phosphonodienes, Diels-Alder reaction, phosphonic acid, Horner-Wadsworth-Emmons reaction, benzyl deprotection

Introduction

Different methods are described in the literature for the preparation of 1-phosphono-3-alkyl-1,3-butadienes. Generally they use multistep synthesis giving low overall yields and / or mixtures of regioisomers. Phosphochloration reaction,¹ modification of phosphonoepoxides,² transformations of phosphonocyclopropenes³ are the major routes for the preparation of these dienes. Organometallic processes such as selective reduction of conjugated alkynes by hydride in the presence of In(III),⁴ and catalyzed Michaelis-Arbuzov reaction on bromodienes⁵ are other methods. Lastly, classical Michaelis-Arbuzov reaction followed by acetate elimination⁶ and addition of dialkyl phosphite on propargyl alcohols and alkynes in the presence of Ni(0) or Pd(II) catalyst^{7,8} lead to mixtures of 1-phosphonodienes and 2-phosphonodienes, which are not easily separable. 1-Phosphono-4-alkyl-1,3-butadienes are mainly obtained by isomerization of 1-phosphono-alkynes with Pd(0) catalyst⁹ and Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) condensation of conjugated aldehydes with methylenediphosphonate.¹⁰ All these methods are generally applied to dimethyl and diethyl phosphonates

The aim of this work is to propose the same strategy for the preparation of 3 and /or 4-substituted 1-phosphono-1,3-butadienes, and to illustrate the reactivity of these dienes in Diels-Alder (DA) cycloadditions with three

The aim of this work is to propose the same strategy for the preparation of 3 and /or 4-substituted 1-phosphono-1,3-butadienes, and to illustrate the reactivity of these dienes in Diels-Alder (DA) cycloadditions with three

dimethyl and diethyl phosphonates methylenediphosphonate.¹⁰ All these methods are generally applied to (HWE) condensation of conjugated aldehydes with 1-phosphono-alkynes with Pd(0) catalyst⁹ and Horner-Wadsworth-Emmons Phosphono-4-alkyl-1,3-butadienes are mainly obtained by isomerization of phosphonodienes and 2-phosphonodienes, which are not easily separable. 1-alkynes in the presence of Ni(0) or Pd(II) catalyst^{7,8} lead to mixtures of 1-elimination⁶ and addition of dialkyl phosphite on propargyl alcohols and Lastly, classical Michaelis-Arbuzov reaction followed by acetate catalyzed Michaelis-Arbuzov reaction on bromodienes⁵ are other methods. reduction of conjugated alkynes by hydride in the presence of In(III),⁴ and preparation of these dienes. Organometallic processes such as selective transformations of phosphonocyclopropenes³ are the major routes for the Phosphochloration reaction,¹ modification of phosphonoepoxides,² giving low overall yields and / or mixtures of regioisomers. phosphono-3-alkyl-1,3-butadienes. Generally they use multistep synthesis Different methods are described in the literature for the preparation of 1-

Introduction

Keywords 1-phosphonodienes, Diels-Alder reaction, phosphonic acid, Horner-Wadsworth-Emmons reaction, benzyl deprotection

A practical route is described for the preparation of 1-phosphono-3(,4-di)-substituted-1,3-butadienes based on the Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction. Their reactivity in the Diels-Alder (DA) reaction with three selected dienophiles is studied and compared to diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene. A particular attention is given to the *P*-deprotection of cycloadducts from dibenzyl phosphonodienes. New phosphonated bicycles and tricycles have been obtained using this HWE / DA reaction sequence.

Abstract

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

reactive dienophiles, previously identified as good partners towards diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1a**).¹¹ The access to cycloadducts with a free phosphonic acid group by dibenzyl phosphonate deprotection, is also reported.

Results and discussion

1) Synthesis of dienes 1a-f

A limited number of protecting groups of the phosphonate moiety is reported in the current literature for an easy access to free phosphonic acid derivatives.¹² The most common phosphonate ester is the diethylphosphonate, because it is of practical handling and relative stability. The usual deprotection method¹³ using trimethylsilyl bromide as SN₂ reagent, followed by methanolysis, was found incompatible with the stability of succinimide derivatives (*i.e.* DA cycloadducts on maleimides) in our previous studies.¹¹ Acid hydrolysis of dialkylphosphonates could not be envisaged as an alternative method on imide derivatives. The use of 2-cyanoethyl phosphonate, usually cleaved at pH 10, was discarded.¹⁴ The allyl protecting group was avoided,¹⁵ because of its possible reaction as dienophile in the DA cycloaddition of phosphonodienes. 2,2,2-Trichloroethyl and trialkylsilylethyl groups were not envisaged because their deprotection conditions (zinc in acetic acid¹⁶ and fluoride treatment,¹⁷ respectively) are considered too hard. So, the benzyl group was selected for its soft deprotection by catalytic hydrogenation in neutral conditions.¹⁸

Previously, our group has synthesized, in two steps on a multigram scale, diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1a**) *via* the Michaelis-Arbuzov reaction between triethylphosphite and (*E*)-1,4-dichlorobut-2-ene followed by hydrochloride elimination with a hindered base (DBU).¹⁹ The same route can not be applied for the preparation of dibenzylphosphonodienes. Indeed, the Michaelis-Arbuzov reaction between tribenzylphosphite and halogenoalkanes was previously reported to be weakly efficient because of the formation of a by-product, *i.e.* benzyl halide, which reacts more easily with tribenzylphosphite than the alkyl halide of interest.²⁰

Dibenzyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1b**) was initially prepared from diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1a**) in three steps.²¹ Diethyl phosphonate

reactive dienophiles, previously identified as good partners towards diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1a**).¹¹ The access to cycloadducts with a free phosphonic acid group by dibenzyl phosphonate deprotection, is also reported.

Results and discussion

1) Synthesis of dienes 1a-f

A limited number of protecting groups of the phosphonate moiety is reported in the current literature for an easy access to free phosphonic acid derivatives.¹² The most common phosphonate ester is the diethylphosphonate, because it is of practical handling and relative stability. The usual deprotection method¹³ using trimethylsilyl bromide as SN₂ reagent, followed by methanolysis, was found incompatible with the stability of succinimide derivatives (*i.e.* DA cycloadducts on maleimides) in our previous studies.¹¹ Acid hydrolysis of dialkylphosphonates could not be envisaged as an alternative method on imide derivatives. The use of 2-cyanoethyl phosphonate, usually cleaved at pH 10, was discarded.¹⁴ The allyl protecting group was avoided,¹⁵ because of its possible reaction as dienophile in the DA cycloaddition of phosphonodienes. 2,2,2-Trichloroethyl and trialkylsilylethyl groups were not envisaged because their deprotection conditions (zinc in acetic acid¹⁶ and fluoride treatment,¹⁷ respectively) are considered too hard. So, the benzyl group was selected for its soft deprotection by catalytic hydrogenation in neutral conditions.¹⁸

Previously, our group has synthesized, in two steps on a multigram scale, diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1a**) *via* the Michaelis-Arbuzov reaction between triethylphosphite and (*E*)-1,4-dichlorobut-2-ene followed by hydrochloride elimination with a hindered base (DBU).¹⁹ The same route can not be applied for the preparation of dibenzylphosphonodienes. Indeed, the Michaelis-Arbuzov reaction between tribenzylphosphite and halogenoalkanes was previously reported to be weakly efficient because of the formation of a by-product, *i.e.* benzyl halide, which reacts more easily with tribenzylphosphite than the alkyl halide of interest.²⁰

Dibenzyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1b**) was initially prepared from diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (**1a**) in three steps.²¹ Diethyl phosphonate

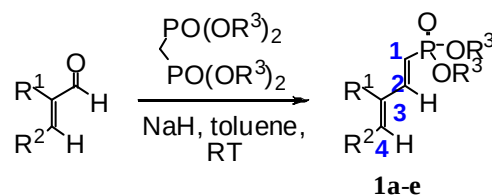
was first dealkylated by an excess of trimethylsilyl bromide, then the trimethylsilyl groups were replaced with chlorine atoms by the action of oxalyl chloride and the formal transesterification was finally achieved with benzyl alcohol in the presence of pyridine as a base. This indirect route towards dibenzylphosphonodienes requires thus the previous preparation of the corresponding diethyl phosphonodienes. However, only the diene **1a** is easily synthesized with good yields from (*E*)-1,4-dichlorobut-2-ene; no general preparation of mono- or disubstituted phosphonodienes in positions 3 and/or 4 is described so far.

Diethyl 1-phosphono-4-alkenyl-1,3-butadienes were obtained as intermediates during the preparation of phosphoantigens.¹⁰ The synthesis consists in a Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction between conjugated aldehydes and tetraethyl methylenediphosphonate in the presence of a base, a method generally applied to the synthesis of simple phosphonated olefins.²² The convergent synthesis of 1-phosphonodienes by HWE reaction remains to be explored as a general strategy.

HWE reaction was tested in our hands for the preparation of the reference diene **1a** from acrolein and tetraethyl methylenediphosphonate (easily accessible from diethylphosphite and methylene chloride²³) (**Scheme 1**). Using potassium carbonate as a base, no reaction was observed but polymerization of acrolein occurred. The diene **1a** was obtained with good yields, as a single *E*-stereoisomer, when sodium hydride was used as a base in toluene solution at room temperature. The same procedure did not work with ketones, such as methylvinylketone.

Scheme 1. Preparation of 1-phosphono-1,3-butadienes by Horner- Wadsworth-Emmons (HWE) reaction.

For the preparation of dibenzyl phosphonodiene **1b**, we carried out the HWE reaction with acrolein and tetrabenzyl methylenediphosphonate



Scheme 1. Preparation of 1-phosphono-1,3-butadienes by Horner- Wadsworth-Emmons (HWE) reaction.

For the preparation of dibenzyl phosphonodiene **1b**, we carried out the HWE reaction with acrolein and tetrabenzyl methylenediphosphonate

prepared from tetrachloromethylenediphosphonate using a known procedure.²⁴ The diene **1b** (Table 1) was recovered in moderate yield as a single *E*-stereoisomer, after purification by chromatography on silica gel. This one-step synthesis is more efficient than the transesterification method from diene **1a**.

The HWE methodology was further exemplified using two commercially available α,β -unsaturated aldehydes, namely methacrylaldehyde and cyclohex-1-enecarbaldehyde, for the preparation of representative 3,(4-di)-substituted 1-phosphono-1,3-butadienes. In the diethyl phosphonate series, good yields of purified dienes **1c** and **1d** were obtained, in the form of two geometrical isomers, non separable by column chromatography (Scheme 1, Table 1). In the dibenzyl phosphonate series, the yields of dienes **1e** and **1f** decreased dramatically. HWE reaction is very sensitive to steric hindrance; the presence of an alkyl substituent in position 3 / 4 of the conjugated aldehyde prevents the attack of bulky dibenzyl phosphonated anion.

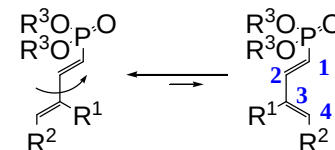


Figure 1. *s-trans* / *s-cis* equilibrium of (*E*)-1.

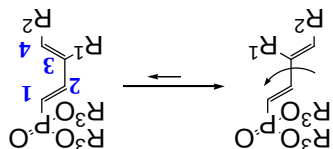
The *E* : *Z* ratio of dienes **1** could be experimentally determined from ¹H NMR spectra: the major (or exclusive) isomer *E* shows the H-1 and the H-2 protons at 5.42-5.74 ppm and 6.99-7.15ppm, respectively, while the very minor isomer *Z* presents these protons at 5.72-5.84 ppm and 6.66-6.87 ppm, respectively.

Since the concerted DA cycloaddition proceeds from the *s-cis* conformer of the diene, we have computed the relative energy of *s-cis* and *s-trans* conformers of *E*-**1a-d** using DFT methods. The nature of the phosphonate ester and the presence of substituents at C-3 / C-4 do not influence significantly the conformational equilibrium (Table 1). ΔE_{rel} , i.e. $\Delta E_{cis} - \Delta E_{trans}$, was found between 3.3 and 3.8 kcal.mol⁻¹, suggesting that all these dienes should have a similar DA reactivity under thermal activation.

Since the concerted DA cycloaddition proceeds from the *s-cis* conformer of the diene, we have computed the relative energy of *s-cis* and *s-trans* conformers of *E*-**1a-d** using DFT methods. The nature of the phosphonate ester and the presence of substituents at C-3 / C-4 do not influence significantly the conformational equilibrium (Table 1). ΔE_{rel} , i.e. $\Delta E_{cis} - \Delta E_{trans}$, was found between 3.3 and 3.8 kcal.mol⁻¹, suggesting that all these dienes should have a similar DA reactivity under thermal activation.

The *E* : *Z* ratio of dienes **1** could be experimentally determined from ¹H NMR spectra: the major (or exclusive) isomer *E* shows the H-1 and the H-2 protons at 5.42-5.74 ppm and 6.99-7.15ppm, respectively, while the very minor isomer *Z* presents these protons at 5.72-5.84 ppm and 6.66-6.87 ppm, respectively.

Figure 1. *s-trans* / *s-cis* equilibrium of (*E*)-1.



The HWE methodology was further exemplified using two commercially available α,β -unsaturated aldehydes, namely methacrylaldehyde and cyclohex-1-enecarbaldehyde, for the preparation of representative 3,(4-di)-substituted 1-phosphono-1,3-butadienes. In the diethyl phosphonate series, good yields of purified dienes **1c** and **1d** were obtained, in the form of two geometrical isomers, non separable by column chromatography (Scheme 1, Table 1). In the dibenzyl phosphonate series, the yields of dienes **1e** and **1f** decreased dramatically. HWE reaction is very sensitive to steric hindrance; the presence of an alkyl substituent in position 3 / 4 of the conjugated aldehyde prevents the attack of bulky dibenzyl phosphonated anion.

This one-step synthesis is more efficient than the transesterification method from diene **1a**. The diene **1b** (Table 1) was recovered in moderate yield as a single *E*-stereoisomer, after purification by chromatography on silica gel.

Table 1. Yields of dienes **1a-e**, *E* : *Z* ratio from ¹H NMR and energy difference between the *s-cis* and *s-trans* conformers of the (*E*)-isomer.

R ¹	R ²	R ³	Cmpd	Yields (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	Δ <i>E</i> _{rel} (kcal.mol ⁻¹) ^a
H	H	Et	1a	78	100 : 0	3.4
H	H	Bn	1b	51	100 : 0	3.3
Me	H	Et	1c	79	87 : 13	3.7
-(CH ₂) ₄ -	Et	1d		82	97 : 3	3.8
Me	H	Bn	1e	19	87 : 13	n.d.
-(CH ₂) ₄ -	Bn	1f		< 5	n.d.	n.d.

^a B3LYP-D/6-31+G**(THF)/B3LYP/6-31G**;; n.d. = not determined.

2) [4+2] cycloadditions of dienes 1

4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazoline-3,5-dione (**2**) and two *N*-substituted maleimides (**4**²⁵ and **6**²⁶) have been selected as representative dienophiles for the DA reactions with dienes **1** (**Scheme 2** and **Figure 2**). Cycloadducts could be obtained and purified from dienes **1a**, **1b**, **1c** and **1d** (**Table 2**); diene **1e** reacted with **2** only and the corresponding cycloadduct could not be purified. Microwave activation did not improve the yields in all series of experiments.

Based on the isolated yields of cycloadducts **3**, **5**, **7**, the heterodienophile **2** appeared more reactive than the maleimides **4** and **6**. Cycloadducts **3** were formed within 1h30 by heating **2** and **1** in dichloroethane at reflux. Cycloadducts **5** and **7** were obtained from neat mixtures of **1** with **4** and **6** respectively, maintained at 120°C and 140°C during 6 to 8h. Under these conditions, competition with the diene dimerization occurred,²⁷ leading to very arduous chromatographic purifications.

Table 1. Yields of dienes **1a-e**, *E* : *Z* ratio from ¹H NMR and energy difference between the *s-cis* and *s-trans* conformers of the (*E*)-isomer.

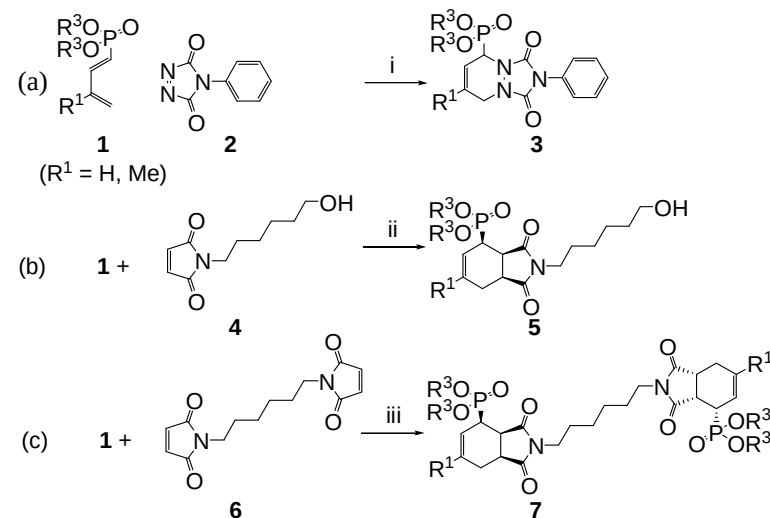
R ¹	R ²	R ³	Cmpd	Yields (%)	<i>E</i> : <i>Z</i>	Δ <i>E</i> _{rel} (kcal.mol ⁻¹) ^a
H	H	Et	1a	78	100 : 0	3.4
H	H	Bn	1b	51	100 : 0	3.3
Me	H	Et	1c	79	87 : 13	3.7
-(CH ₂) ₄ -	Et	1d		82	97 : 3	3.8
Me	H	Bn	1e	19	87 : 13	n.d.
-(CH ₂) ₄ -	Bn	1f		< 5	n.d.	n.d.

^a B3LYP-D/6-31+G**(THF)/B3LYP/6-31G**;; n.d. = not determined.

2) [4+2] cycloadditions of dienes 1

4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazoline-3,5-dione (**2**) and two *N*-substituted maleimides (**4**²⁵ and **6**²⁶) have been selected as representative dienophiles for the DA reactions with dienes **1** (**Scheme 2** and **Figure 2**). Cycloadducts could be obtained and purified from dienes **1a**, **1b**, **1c** and **1d** (**Table 2**); diene **1e** reacted with **2** only and the corresponding cycloadduct could not be purified. Microwave activation did not improve the yields in all series of experiments.

Based on the isolated yields of cycloadducts **3**, **5**, **7**, the heterodienophile **2** appeared more reactive than the maleimides **4** and **6**. Cycloadducts **3** were formed within 1h30 by heating **2** and **1** in dichloroethane at reflux. Cycloadducts **5** and **7** were obtained from neat mixtures of **1** with **4** and **6** respectively, maintained at 120°C and 140°C during 6 to 8h. Under these conditions, competition with the diene dimerization occurred,²⁷ leading to very arduous chromatographic purifications.



Scheme 2. [4+2] cycloadditions of dienes **1a-c** on three representative dienophiles. Conditions (i) DCE, reflux, 1h-1h30; (ii) neat, 120°C, 6h-8h; (iii) neat, 140°C, 6h-8h.

Unsubstituted dienes **1a** and **1b** reacted similarly (**Table 2**, entries 1-2, 5-6 and 9-10): the nature of the phosphonate ester ($R^3 = \text{Et}$, Bn) has no influence on reactivity. The monosubstituted diene **1c** ($R^1 = \text{Me}$) gave bicyclic adducts with moderate yields (**Scheme 2**, **Table 2**, entries 3, 7 and 11), while the disubstituted diene **1d** ($R^1 = R^2 = -(\text{CH}_2)_4-$) led to tricyclic adducts with moderate to low yields (**Figure 2**, **Table 2**, entries 4, 8 and 12). By following the cycloaddition reactions of diene **1c-d** by NMR spectroscopy, it was clear that the *Z*-isomers did not react. This observation could partially explain the lower yields of cycloadducts collected with substituted dienes, combined with purification difficulties.

The all-*cis* stereochemistry of the cycloadducts **5** and **7** could be determined from typical coupling constant values in ^1H NMR. For cycloadduct **5b** as an example, $^3J_{6,P} = 21.1$ Hz, $^3J_{1,6} = 5.8$ Hz and $^3J_{5,6} = 8.9$ Hz correspond to dihedral angles of 130° ($\text{H}_6\text{-C}_6\text{-C}_1\text{-P}$), 49° ($\text{H}_1\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-H}_6$) and 37° ($\text{H}_6\text{-C}_6\text{-C}_5\text{-H}_5$), respectively.

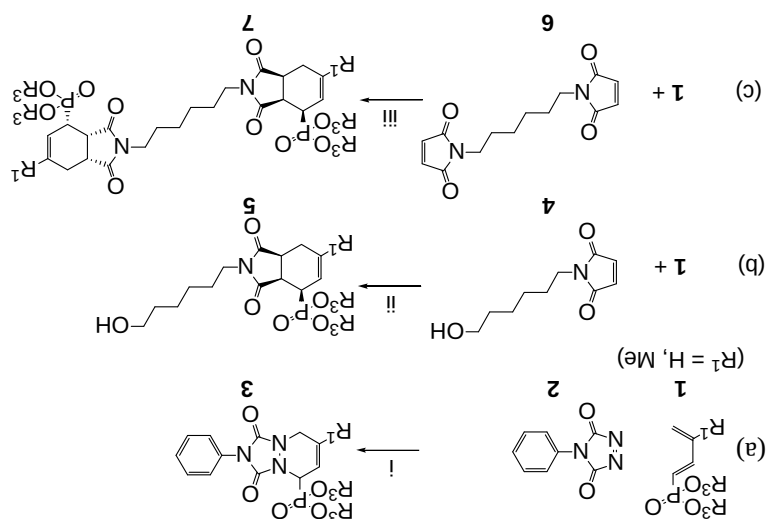
Only the tricycle **3d** could be crystallized for single crystal X-ray diffraction analysis. As shown in **Figure 3A**, the triazole cycle is planar

Only the tricycle **3d** could be crystallized for single crystal X-ray diffraction analysis. As shown in **Figure 3A**, the triazole cycle is planar

The all-*cis* stereochemistry of the cycloadducts **5** and **7** could be determined from typical coupling constant values in ^1H NMR. For cycloadduct **5b** as an example, $^3J_{6,P} = 21.1$ Hz, $^3J_{1,6} = 5.8$ Hz and $^3J_{5,6} = 8.9$ Hz correspond to dihedral angles of 130° ($\text{H}_6\text{-C}_6\text{-C}_1\text{-P}$), 49° ($\text{H}_1\text{-C}_1\text{-C}_6\text{-H}_6$) and 37° ($\text{H}_6\text{-C}_6\text{-C}_5\text{-H}_5$), respectively.

Unsubstituted dienes **1a** and **1b** reacted similarly (**Table 2**, entries 1-2, 5-6 and 9-10): the nature of the phosphonate ester ($R^3 = \text{Et}$, Bn) has no influence on reactivity. The monosubstituted diene **1c** ($R^1 = \text{Me}$) gave bicyclic adducts with moderate yields (**Scheme 2**, **Table 2**, entries 3, 7 and 11), while the disubstituted diene **1d** ($R^1 = R^2 = -(\text{CH}_2)_4-$) led to tricyclic adducts with moderate to low yields (**Figure 2**, **Table 2**, entries 4, 8 and 12). By following the cycloaddition reactions of diene **1c-d** by NMR spectroscopy, it was clear that the *Z*-isomers did not react. This observation could partially explain the lower yields of cycloadducts collected with substituted dienes, combined with purification difficulties.

Scheme 2. [4+2] cycloadditions of dienes **1a-c** on three representative dienophiles. Conditions (i) DCE, reflux, 1h-1h30; (ii) neat, 120°C, 6h-8h; (iii) neat, 140°C, 6h-8h.



(RMS error 0.004Å) making an angle of 44.1(2)° with the attached benzene ring. The heterocyclic 6-membered ring is in an envelope (E) form (Cremer and Pople: Puckering amplitude (Q) = 0.434(4)Å, θ = 57.3(7)°, ϕ = 54.5(7)°) with the nitrogen atom at the junction displaced from the plane on the opposite side of the phosphorous atom, which is in the axial position. The cyclohexane moiety is in a chair conformation (Cremer and Pople: Puckering Amplitude (Q) = 0.586(6) Å, θ = 4.7(6)°, ϕ = 282(8)°). The RMS deviations between the different molecules in the asymmetric unit (between 0.0955Å and 0.6090 Å, see **Table 2** in supplementary information for more details), means that the molecules display the same geometrical features. The largest deviations are thus found around the OCH₂CH₃ groups attached to the phosphorus atom, which show disorder in half of the molecules. Looking closely at the crystal packing one could observe compound **3d** to crystallize as a loose ensemble/dimer of two identical enantiomers, connected by a pseudo-2-fold axis; the driving force for this arrangement is believed to be the optimal shape packing of this pair (**Figure 3B**). This arrangement is also believed to cause the high Z' = 6 value. Characteristic bond and angle information are given as supplementary material.

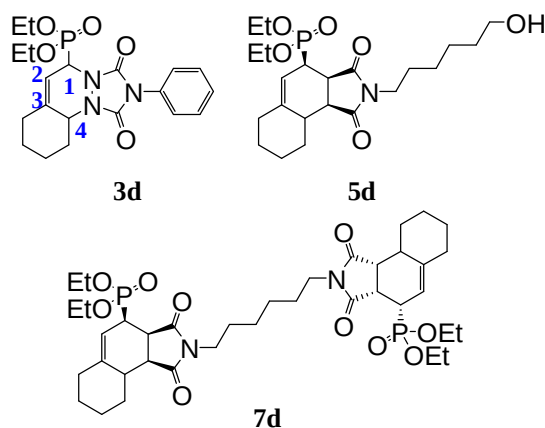
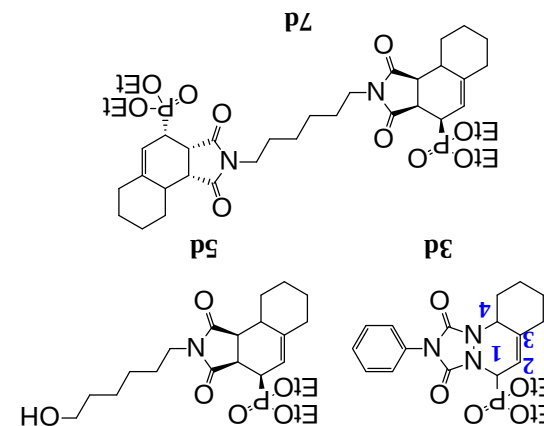


Figure 2. Tricyclic products obtained from diene **1d** cycloadditions.

Figure 2. Tricyclic products obtained from diene **1d** cycloadditions.



(RMS error 0.004Å) making an angle of 44.1(2)° with the attached benzene ring. The heterocyclic 6-membered ring is in an envelope (E) form (Cremer and Pople: Puckering amplitude (Q) = 0.434(4)Å, θ = 57.3(7)°, ϕ = 54.5(7)°) with the nitrogen atom at the junction displaced from the plane on the opposite side of the phosphorous atom, which is in the axial position. The cyclohexane moiety is in a chair conformation (Cremer and Pople: Puckering Amplitude (Q) = 0.586(6) Å, θ = 4.7(6)°, ϕ = 282(8)°). The RMS deviations between the different molecules in the asymmetric unit (between 0.0955Å and 0.6090 Å, see **Table 2** in supplementary information for more details), means that the molecules display the same geometrical features. The largest deviations are thus found around the OCH₂CH₃ groups attached to the phosphorus atom, which show disorder in half of the molecules. Looking closely at the crystal packing one could observe compound **3d** to crystallize as a loose ensemble/dimer of two identical enantiomers, connected by a pseudo-2-fold axis; the driving force for this arrangement is believed to be the optimal shape packing of this pair (**Figure 3B**). This arrangement is also believed to cause the high Z' = 6 value. Characteristic bond and angle information are given as supplementary material.

Table 2. Yields of pure cycloadducts 3, 5 and 7.

Entry	R ¹	R ²	R ³	Cmpd	Yields (%)
1	H	H	Et	3a	83 ¹¹
2	H	H	Bn	3b	82
3	Me	H	Et	3c	52
4	-(CH ₂) ₄ -	Et	Et	3d	53
5	H	H	Et	5a	56 ^{11d}
6	H	H	Bn	5b	50
7	Me	H	Et	5c	37
8	-(CH ₂) ₄ -	Et	Et	5d	45
9	H	H	Et	7a	16 (*) ^{11d}
10	H	H	Bn	7b	37
11	Me	H	Et	7c	34
12	-(CH ₂) ₄ -	Et	Et	7d	17

(*) Purification problem

Table 2. Yields of pure cycloadducts 3, 5 and 7.

Entry	R ¹	R ²	R ³	Cmpd	Yields (%)
1	H	H	Et	3a	83 ¹¹
2	H	H	Bn	3b	82
3	Me	H	Et	3c	52
4	-(CH ₂) ₄ -	Et	Et	3d	53
5	H	H	Et	5a	56 ^{11d}
6	H	H	Bn	5b	50
7	Me	H	Et	5c	37
8	-(CH ₂) ₄ -	Et	Et	5d	45
9	H	H	Et	7a	16 (*) ^{11d}
10	H	H	Bn	7b	37
11	Me	H	Et	7c	34
12	-(CH ₂) ₄ -	Et	Et	7d	17

(*) Purification problem

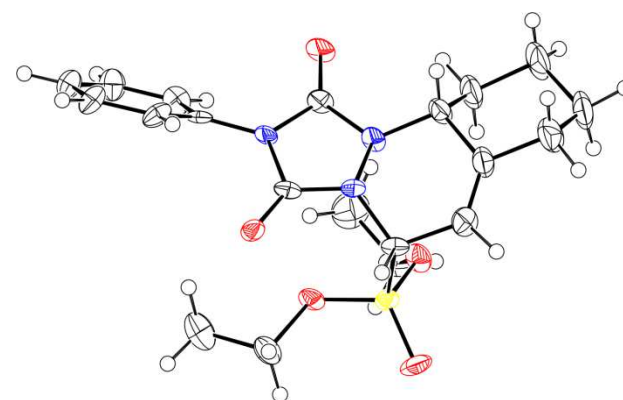


Figure 3A. Ortep representation of one molecule, showing thermal displacement ellipsoids at the 50% probability level.

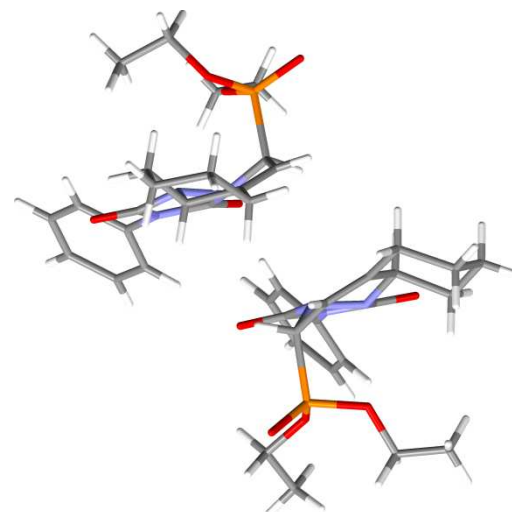


Figure 3B. Stick representation of the loose dimer found as the repeating motif in the crystal packing

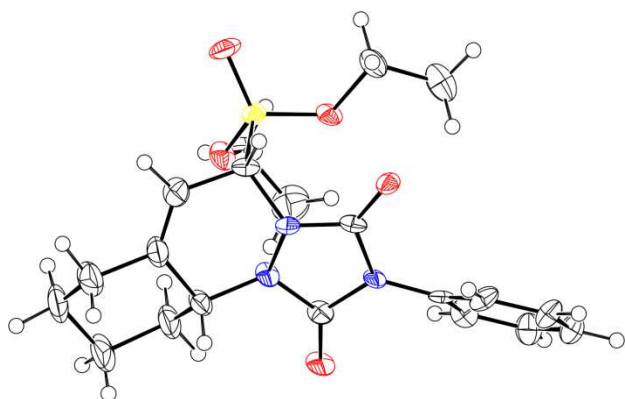


Figure 3A. Ortep representation of one molecule, showing thermal displacement ellipsoids at the 50% probability level.

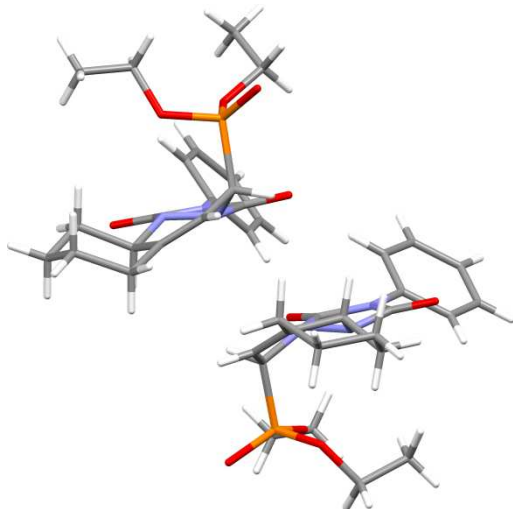
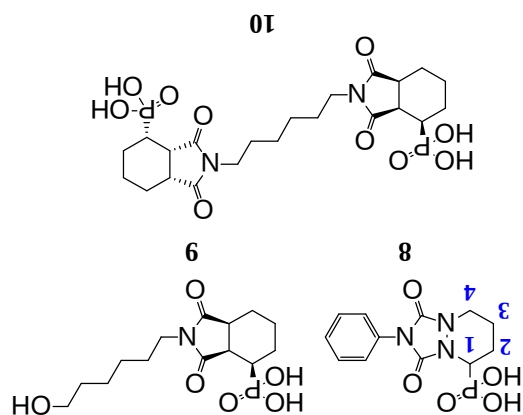


Figure 3B. Stick representation of the loose dimer found as the repeating motif in the crystal packing

1-phosphono-3-(4-di)-substituted-1,3-butadienes **1a-f** were prepared by Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction between dialkyl methylenediphosphonate and α,β -unsaturated aldehydes with good to moderate yields depending on the nature of the phosphonate ester. Dibenzyldienophiles **1b**, **1e**, **1f** which are the most useful reagents in the context of DA cycloadducts deprotection, were less efficiently synthesized than the corresponding diethyl phosphonates (**1a**, **1c**, **1d**). The HWE reaction appears sensitive to the steric bulkiness of both partners, the diphosphonate anion and the α,β -unsaturated aldehyde. The instability of benzyl esters under strong basic conditions (NaH) could also handicap the HWE condensation in the dibenzyl phosphonate series. Diels-Alder (DA) reaction between these dienes **1a-e** and reactive dienophiles **2**, **4** and **6** gave access to original bicyclic and tricyclic cycloadducts **3**, **5** and **7**. In the case of *N*-substituted maleimide dienophiles, the bicyclic structures present a half-cage shape due to the all-*cis* relative stereochemistry of the substituents, resulting

Conclusion

Figure 4. Phosphonic acid derivatives obtained by hydrogenolysis of dibenzylphosphonate precursors **3b**, **5b** and **7b**.



By hydrogenation in the presence of Pd/C catalyst, the dibenzyl phosphonate group of cycloadducts **3b**, **5b** and **7b** was quantitatively deprotected, giving access to the phosphonic acid derivatives **8**, **9** and **10** (**Figure 4**). As expected, the C=C double bond was also reduced.

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

By hydrogenation in the presence of Pd/C catalyst, the dibenzyl phosphonate group of cycloadducts **3b**, **5b** and **7b** was quantitatively deprotected, giving access to the phosphonic acid derivatives **8**, **9** and **10** (**Figure 4**). As expected, the C=C double bond was also reduced.

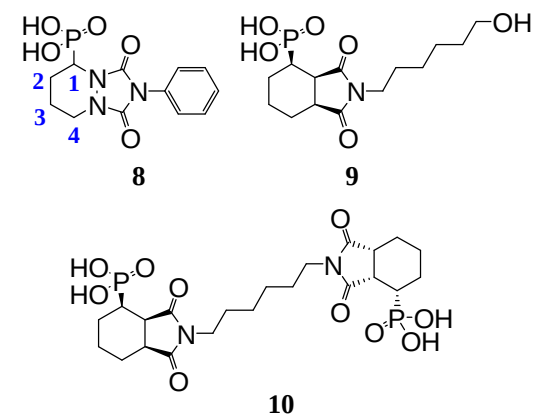


Figure 4. Phosphonic acid derivatives obtained by hydrogenolysis of dibenzylphosphonate precursors **3b**, **5b** and **7b**.

Conclusion

1-phosphono-3-(4-di)-substituted-1,3-butadienes **1a-f** were prepared by Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reaction between dialkyl methylenediphosphonate and α,β -unsaturated aldehydes with good to moderate yields depending on the nature of the phosphonate ester. Dibenzyldienophiles (**1b**, **1e**, **1f**) which are the most useful reagents in the context of DA cycloadducts deprotection, were less efficiently synthesized than the corresponding diethyl phosphonates (**1a**, **1c**, **1d**). The HWE reaction appears sensitive to the steric bulkiness of both partners, the diphosphonate anion and the α,β -unsaturated aldehyde. The instability of benzyl esters under strong basic conditions (NaH) could also handicap the HWE condensation in the dibenzyl phosphonate series. Diels-Alder (DA) reaction between these dienes **1a-e** and reactive dienophiles **2**, **4** and **6** gave access to original bicyclic and tricyclic cycloadducts **3**, **5** and **7**. In the case of *N*-substituted maleimide dienophiles, the bicyclic structures present a half-cage shape due to the all-*cis* relative stereochemistry of the substituents, resulting

from the cycloaddition mechanism (*cis*-stereospecificity, *ortho* and *endo* rules of DA reaction). The novel phosphonic derivatives **8-10** were obtained in two steps from diene **1b**: a Diels-Alder reaction followed by the catalytic hydrogenolysis of dibenzyl phosphonates. The synthesis of pure phosphonic acids remains a difficult task; in spite of moderate yields of final products, the use of dibenzyl phosphonodiene seems to be the best approach. With respect to our precedent works,¹¹ these cycloadducts, and particularly the dimer-like molecules **7** and **10**, are considered as promising ligands for divalent and trivalent cations complexation.

Experimental section

Materials and Methods: Experiments were performed under an atmosphere of dry argon. The chemicals purchased from Acros Organic, Alfa Aesar and Sigma-Aldrich were of reagent grade and used without purification. TLC analyses were performed on aluminium plates coated with silica gel Merck 60 F-254 and flash column chromatographies over silica gel (230-400 mesh). Visualization of TLC plates was performed under a UV lamp (254 nm), and using *p*-anisaldehyde or KMnO₄. Analytical grade solvents were used for reactions and solvents used for column chromatographies were technical solvents distilled before use. Reactions under microwave heating were conducted in sealed tubes using MicroSYNTH equipment (Milestone Srl). NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE II 300 spectrometer operating at 300 MHz for ¹H, 75 MHz for ¹³C and 121 MHz for ³¹P and on a Bruker AVANCE II 500 spectrometer operating at 500 MHz for ¹H, 125 MHz for ¹³C and 202 MHz for ³¹P. Chemical shifts were reported in ppm from tetramethylsilane as the internal standard (δ = 0.0 ppm) for the ¹H spectra. The internal standard was deuterated chloroform for the ¹³C spectra (δ = 77.16 ppm). ³¹P downfield shifts (δ) were expressed with a positive sign, using 85% H₃PO₄ in H₂O as external standard. Spectra were reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (Hz), integration, and assignment. The atom numbering used for NMR descriptions is given in Scheme 2; the dienyl protons were assigned as the protons number 1 to 4 because this motif was common for all the cycloadducts. Melting points (mp) were determined on a Büchi B-540 apparatus calibrated with caffeine, vanillin and phenacetin. Infrared spectra

apparatus calibrated with caffeine, vanillin and phenacetin. Infrared spectra the cycloadducts. Melting points (mp) were determined on a Büchi B-540 assigned as the protons number 1 to 4 because this motif was common for all used for NMR descriptions is given in Scheme 2; the dienyl protons were coupling constants (Hz), integration, and assignment. The atom numbering multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), external standard. Spectra were reported as follows: chemical shift (δ ppm), shifts (δ) were expressed with a positive sign, using 85% H₃PO₄ in H₂O as deuterated chloroform for the ¹³C spectra (δ = 77.16 ppm). ³¹P downfield standard (δ = 0.0 ppm) for the ¹H spectra. The internal standard was Chemical shifts were reported in ppm from tetramethylsilane as the internal operating at 500 MHz for ¹H, 125 MHz for ¹³C and 202 MHz for ³¹P. for ¹³C and 121 MHz for ³¹P and on a Bruker AVANCE II 500 spectrometer Bruker AVANCE II 300 spectrometer operating at 300 MHz for ¹H, 75 MHz MicroSYNTH equipment (Milestone Srl). NMR spectra were recorded on a under microwave heating were conducted in sealed tubes using chromatographies were technical solvents distilled before use. Reactions solvents were used for reactions and solvents used for column lamp (254 nm), and using *p*-anisaldehyde or KMnO₄. Analytical grade (230-400 mesh). Visualization of TLC plates was performed under a UV silica gel Merck 60 F-254 and flash column chromatographies over silica gel purification. TLC analyses were performed on aluminium plates coated with Alfa Aesar and Sigma-Aldrich were of reagent grade and used without atmosphere of dry argon. The chemicals purchased from Acros Organic, **Materials and Methods:** Experiments were performed under an

Experimental section

divalent and trivalent cations complexation. dimer-like molecules **7** and **10**, are considered as promising ligands for respect to our precedent works,¹¹ these cycloadducts, and particularly the use of dibenzyl phosphonodiene seems to be the best approach. With acids remains a difficult task; in spite of moderate yields of final products, hydrogenolysis of dibenzyl phosphonates. The synthesis of pure phosphonic in two steps from diene **1b**: a Diels-Alder reaction followed by the catalytic rules of DA reaction). The novel phosphonic derivatives **8-10** were obtained from the cycloaddition mechanism (*cis*-stereospecificity, *ortho* and *endo*

(IR) were recorded by transmittance with a Shimadzu FTIR-8400S equipment and the absorption bands are reported in cm^{-1} . Products were analyzed as thin films deposited on a Se-Zn crystal by evaporation from CHCl_3 solutions. The intensity of peaks was noted by (w), (m) and (s), respectively for weak, medium and strong. Mass spectra (MS) were recorded with a LCQ Finnigan MAT and the masses are reported in Dalton. High Resolution Mass Spectrometry analyses (HRMS) were carried out at the University College London.

General Procedure for the preparation of dienes 1

To a suspension of sodium hydride (1.2 equiv) in dry toluene (6.8 mL / mmol) was added tetraethyl methylenediphosphonate ($\text{R}^3 = \text{Et}$) or tetrabenzyl methylenediphosphonate ($\text{R}^3 = \text{Bn}$) (1.2 equiv) at room temperature. After about 15 min (end of gaseous dihydrogen evolution), a solution of aldehyde (acrolein, methacrylaldehyde or 1-cyclohexen-1-carboxyaldehyde) (1 equiv) in dry toluene (0.1 mL / mmol of acrolein, 4.0 mL / mmol of methacrylaldehyde and 1.4 mL / mmol of 1-cyclohexen-1-carboxyaldehyde) was added dropwise to the solution of sodium salt of tetraalkyl methylenediphosphonate and the mixture was stirred for 2 additional hours. After addition of water (2-3 mL / mmol), the aqueous layer was extracted with dichloromethane (4x 7 mL, $\text{R}^3 = \text{Bn}$) or ethyl acetate (4x 5 mL, $\text{R}^3 = \text{Et}$), and the combined organic portions were dried over magnesium sulphate. Filtration and concentration under reduced pressure gave the crude diene **1** which is purified by silica gel chromatography with ethyl acetate.

1-diethylphosphono-1,3-butadiene (1a)

NaH (60%, dispersed in oil, 28 mg, 0.694 mmol), tetraethyl methylenediphosphonate (0.20 g, 0.694 mmol) in toluene (4.7 mL) and acrolein (41 μL , 32 mg, 0.578 mmol) in toluene (2.3 mL) furnished the title compound as yellowish oil (86 mg, 78 %). The spectral data were in agreement with the literature.^{10, 19}

NaH (60%, dispersed in oil, 28 mg, 0.693 mmol), tetraethylmethylenediphosphonate (200 mg, 0.693 mmol) in toluene (4.7 mL) and methacrylaldehyde (90 %, 54 μ L, 41 mg, 0.577 mmol) in toluene (2.3 mL) furnished the title compound as a mixture of stereoisomers (*E* : *Z* = 87 : 13) not separated by column chromatography, as a yellow oil (93.3 mg, 79 %). *R*_f [silica gel, ethyl acetate] = 0.5. IR (ν, cm⁻¹): 3031 (m), 2923 (m), 1623 (w, C=C), 1591 (m, C=C), 1497 (w), 1456 (m, C=C), 1377 (m), 1231 (s, P=O), 1217 (s, P=O), 1014 (s, P-O), 991 (s, P-O), 735 (s), 696 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) *m/z* (%) [M+H]: Calcd for C₉H₁₈O₃P: 205.0994, Found: 205.0987 (37); [M-CH₂=CH₂: 177.0644 (19); [M-2CH₂=CH₂: 149.0318 (100); [M-CH₂=CH₂-H₂O]: 131.0250 (17).

E-isomer (major): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.18 (dd, ³J_{2P} = 22.0 Hz and ³J₁₂ = 17.3 Hz, C(2)-H, 1H), 5.68 (t, ²J_{1P} = ³J₁₂ = 17.9 Hz, C(1)-H, 1H), 5.34 (m, C(4)-H, 1H), 5.32 (s, C(4)-H, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 1.88 (s, CH₃, 3H), 1.34 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 1.88 (s, CH₃, 3H), 1.34 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 151.2 (d, ²J_{2P} = 5.9 Hz, C(2)), 140.8 (d, ³J_{3P} = 23.6 Hz, C(3)), 123.8 (s, C(4)), 124.7 (d, ¹J_{1P} =

NaH (60 % oil dispersed, 0.15 g, 3.65 mmol) tetrabenzyl methylenediphosphonate (1.96 g, 3.65 mmol) in toluene (8 mL), and acroleine (213 μ L, 0.17 g, 3.04 mmol) in toluene (8 mL) furnished the title compound as a yellowish oil (0.49 g, 51%). Rf [silica gel, toluene : ethyl acetate (5:2)] = 0.6. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.33 (m, CH(Ph), 10H), 7.07 (ddd, $^3J_{2,\text{p}} = 21.2$ Hz, $^3J_{1,2} = 16.9$ Hz and $^3J_{2,3} = 10.6$ Hz, C(2)-H, 1H), 6.36 (dt, $^3J_{3,4\text{a}} = 17.2$ Hz and $^3J_{2,3} = ^3J_{3,4\text{b}} = 10.3$ Hz, C(3)-H, 1H), 5.72 (dd, $^2J_{1,\text{p}} = 19.1$ Hz and $^3J_{1,2} = 17.0$ Hz, C(1)-H, 1H), 5.50 (d, $^3J_{3,4\text{a}} = 17.0$ Hz, C(4)-Ha, 1H), 5.43 (d, $^3J_{3,4\text{b}} = 9.9$ Hz, C(4)-Hb, 1H), 5.03 (d, $^3J_{\text{H},\text{p}} = 8.0$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{Ph})_2$, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 149.2 (d, $^2J_{2,\text{p}} = 5.8$ Hz, C(2)), 136.3 (d, $^3J_{\text{C},\text{p}} = 6.6$ Hz, Cq(Ph)), 135.7 (d, $^3J_{3,\text{p}} = 27.2$ Hz, C(3)), 128.6 (s, CH(Ph)), 128.5 (s, CH(Ph)), 128.0 (s, CH(Ph)), 125.3 (s, C(4)), 117.7 (d, $^1J_{1,\text{p}} = 190.8$ Hz, C(1)), 67.4 (d, $^2J_{\text{C},\text{p}} = 5.4$ Hz, OCH_2). For other data, see ref. 21.

NaH (60%, dispersed in oil, 28 mg, 0.693 mmol), tetraethylmethylenediphosphonate (200 mg, 0.693 mmol) in toluene (4.7 mL) and methacrylaldehyde (90 %, 54 μ L, 41 mg, 0.577 mmol) in toluene (2.3 mL) furnished the title compound as a mixture of stereoisomers (*E* : *Z* = 87 : 13) not separated by column chromatography, as a yellow oil (93.3 mg, 79 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.5. IR (ν , cm^{-1}): 3031 (m), 2923 (m), 1623 (w, C=C), 1591 (m, C=C), 1497 (w), 1456 (m, C=C), 1377 (m), 1231 (s, P=O), 1217 (s, P=O), 1014 (s, P-O), 991 (s, P-O), 735 (s), 696 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) *m/z* (%) [M+H]: Calcd for $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_3\text{P}$: 205.0994, Found: 205.0987 (37); [M-CH₂=CH₂]: 177.0644 (19); [M-2CH₂=CH₂]: 149.0318 (100); [M-CH₂=CH₂-H₂O]: 131.0250 (17).

E-isomer (major): ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.18 (dd, $^3J_{2,\text{P}} = 22.0$ Hz and $^3J_{1,2} = 17.3$ Hz, C(2)-H, 1H), 5.68 (t, $^2J_{1,\text{P}} = ^3J_{1,2} = 17.9$ Hz, C(1)-H, 1H), 5.34 (m, C(4)-H, 1H), 5.32 (s, C(4)-H, 1H), 4.12-4.07 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 1.88 (s, CH_3 , 3H), 1.34 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 151.2 (d, $^2J_{2,\text{P}} = 5.9$ Hz, C(2)), 140.8 (d, $^3J_{3,\text{P}} = 23.6$ Hz, C(3)), 123.8 (s, C(4)), 124.7 (d, $^1J_{1,\text{P}} =$

NaH (60%, dispersed in oil, 87 mg, 2.178 mmol), tetraethyl methylenediphosphonate (1.17 g, 2.178 mmol) in toluene (5.0 mL) and 1-cyclohexen-1-carboxyaldehyde (207 μ L, 0.20 g, 1.815 mmol) in toluene (2.5 mL) furnished the title compound as a mixture of stereoisomers (*E* : *Z* = 97 : 3), not separated by column chromatography, as a yellowish oil (362 mg, 82 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.7. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (dd, $^3J_{2,p}$ = 22.9 Hz and $^3J_{1,2}$ = 17.4 Hz, C(2)-H, 1H), 6.03 (m, C(4)-H, 1H), 5.42 (t, $^2J_{1,p}$ = $^3J_{1,2}$ = 17.0 Hz, C(1)-H, 1H), 4.00-3.96 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 2.13-2.06 (m, CH(4)- CH_2 or C(3)- CH_2 , 2H), 2.06-1.98 (m, C(3)- CH_2 or CH(4)- CH_2 , 2H), 1.63-1.55 (m, CH(4)- CH_2CH_2 or C(3)- CH_2CH_2 , 2H), 1.55-1.47 (m, C(3)- CH_2CH_2 or CH(4)- CH_2CH_2 , 2H), 1.25-1.20 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 152.3 (d, $^2J_{2,p}$ = 6.1 Hz, C(2)), 138.2 (s, C(4)), 135.5 (d, $^3J_{3,p}$ = 23.4 Hz, C(3)), 109.2 (d, $^1J_{1,p}$ = 190.8 Hz, C(1)), 61.6 (d, ^2J = 5.2 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 26.2 (s, CH(4)- CH_2 or C(3)- CH_2), 23.8 (s, C(3)- CH_2 or CH(4)- CH_2), 22.0 (s, CH(4)- CH_2CH_2 or C(3)- CH_2CH_2), 21.9 (s, C(3)- CH_2CH_2 or CH(4)- CH_2CH_2), 16.3 (d, ^3J = 5.9 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 21.97. IR (ν , cm^{-1}): 2941 (m), 1632 (s, C=C), 1595 (s, C=C), 1479 (w), 1444 (w), 1393 (m), 1246 (s, P=O), 1211 (m, P=O), 1013 (s, P-O), 945 (s, P-O), 849 (s), 793 (s), 733 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [$\text{M}+\text{H}$]: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{P}$: 245.1307, Found: 245.1313 (68); [$\text{M}-\text{CH}_3$]: 230.0955 (64);

Diethyl-2-cyclohexenylvinylphosphonate (1d)

Z-isomer (minor): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.95-6.79 (m, C(4)-H, 1H), 6.66 (dd, $^3J_{2,p}$ = 22.8 Hz and $^3J_{1,2}$ = 17.1 Hz, C(2)-H, 1H), 6.16 (s, C(4)-H, 1H), 5.72 (dd, $^2J_{1,p}$ = 20.4 Hz and $^3J_{1,2}$ = 17.1 Hz, C(1)-H, 1H), 4.12-4.07 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 1.88 (s, CH_3 , 3H), 1.34 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.0 (d, $^2J_{2,p}$ = 4.8 Hz, C(2)), 136.4 (s, C(4)), 115.2 (d, $^1J_{1,p}$ = 185.4 Hz, C(1)), 107.8 (s, C(3)), 61.8 (d, $^2J_{C,p}$ = 5.2 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 17.8 (s, CH_3), 16.4 (d, $^3J_{C,p}$ = 6.3 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 19.82.

189.6 Hz, C(1)), 61.8 (d, $^2J_{C,p}$ = 5.2 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 17.8 (s, CH_3), 16.4 (d, $^3J_{C,p}$ = 6.3 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 20.49.

Z-isomer (minor): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 6.95-6.79 (m, C(4)-H, 1H), 6.66 (dd, $^3J_{2,p}$ = 22.8 Hz and $^3J_{1,2}$ = 17.1 Hz, C(2)-H, 1H), 6.16 (s, C(4)-H, 1H), 5.72 (dd, $^2J_{1,p}$ = 20.4 Hz and $^3J_{1,2}$ = 17.1 Hz, C(1)-H, 1H), 4.12-4.07 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 1.88 (s, CH_3 , 3H), 1.34 (t, $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.1 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 155.0 (d, $^2J_{2,p}$ = 4.8 Hz, C(2)), 136.4 (s, C(4)), 115.2 (d, $^1J_{1,p}$ = 185.4 Hz, C(1)), 107.8 (s, C(3)), 61.8 (d, $^2J_{C,p}$ = 5.2 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 17.8 (s, CH_3), 16.4 (d, $^3J_{C,p}$ = 6.3 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 19.82.

Diethyl-2-cyclohexenylvinylphosphonate (1d)

NaH (60%, dispersed in oil, 87 mg, 2.178 mmol), tetraethyl methylenediphosphonate (1.17 g, 2.178 mmol) in toluene (5.0 mL) and 1-cyclohexen-1-carboxyaldehyde (207 μ L, 0.20 g, 1.815 mmol) in toluene (2.5 mL) furnished the title compound as a mixture of stereoisomers (*E* : *Z* = 97 : 3), not separated by column chromatography, as a yellowish oil (362 mg, 82 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.7. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 6.99 (dd, $^3J_{2,p}$ = 22.9 Hz and $^3J_{1,2}$ = 17.4 Hz, C(2)-H, 1H), 6.03 (m, C(4)-H, 1H), 5.42 (t, $^2J_{1,p}$ = $^3J_{1,2}$ = 17.0 Hz, C(1)-H, 1H), 4.00-3.96 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 4H), 2.13-2.06 (m, CH(4)- CH_2 or C(3)- CH_2 , 2H), 2.06-1.98 (m, C(3)- CH_2 or CH(4)- CH_2 , 2H), 1.63-1.55 (m, CH(4)- CH_2CH_2 or C(3)- CH_2CH_2 , 2H), 1.55-1.47 (m, C(3)- CH_2CH_2 or CH(4)- CH_2CH_2 , 2H), 1.25-1.20 (m, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$, 6H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 152.3 (d, $^2J_{2,p}$ = 6.1 Hz, C(2)), 138.2 (s, C(4)), 135.5 (d, $^3J_{3,p}$ = 23.4 Hz, C(3)), 109.2 (d, $^1J_{1,p}$ = 190.8 Hz, C(1)), 61.6 (d, ^2J = 5.2 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$), 26.2 (s, CH(4)- CH_2 or C(3)- CH_2), 23.8 (s, C(3)- CH_2 or CH(4)- CH_2), 22.0 (s, CH(4)- CH_2CH_2 or C(3)- CH_2CH_2), 21.9 (s, C(3)- CH_2CH_2 or CH(4)- CH_2CH_2), 16.3 (d, ^3J = 5.9 Hz, $\text{PO}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) δ : 21.97. IR (ν , cm^{-1}): 2941 (m), 1632 (s, C=C), 1595 (s, C=C), 1479 (w), 1444 (w), 1393 (m), 1246 (s, P=O), 1211 (m, P=O), 1013 (s, P-O), 945 (s, P-O), 849 (s), 793 (s), 733 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [$\text{M}+\text{H}$]: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{P}$: 245.1307, Found: 245.1313 (68); [$\text{M}-\text{CH}_3$]: 230.0955 (64);

[M+H-CH₂=CH₂]: 217.1001 (34); [M+H-2CH₂=CH₂]: 189.0696 (100);
[M+H-2CH₂=CH₂-H₂O]: 171.0580 (10).

1-Dibenzyl-3-methyl-1,3-butadiene (1e)

NaH (60%, dispersed in oil, 18 mg, 0.446 mmol), tetrabenzyl methylenediphosphonate (0.239 g, 0.446 mmol) in toluene (3 mL) and methacrylaldehyde (90 %, 34 µL, 0.026 g, 0.371 mmol) in toluene (1,5 mL) afforded the title compound as a mixture of stereoisomer (*E* : *Z* = 87 : 13), not separated by column chromatography, as a yellow oil (23 mg , 19 %). Rf [silica gel, toluene : ethyl acetate, 5 : 2] = 0.3. IR (ν, cm⁻¹): 2980 (m), 2906 (m), 1626 (w, C=C), 1591 (m, C=C), 1479 (w, C=C), 1442 (m, C=C), 1392 (m), 1294 (w), 1244 (s, P=O), 1211 (s, P=O), 1163 (m), 1013 (s, P-O), 964 (s, P-O), 854 (s), 829 (m), 752 (s), 696 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₉H₂₁O₃PNa: 351.1126, Found: 351.1115 (100); [M+H]: 329.1308 (48).

E-isomer (major): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.31-7.37 (m, CH(Ph), 10H), 7.15 (dd, ³J_{2,P} = 22.4 Hz and ³J_{1,2} = 17.3 Hz, C(2)-H, 1H), 5.63 (dd, ²J_{1,P} = 18.9 Hz and ³J_{1,2} = 17.3 Hz, C(1)-H, 1H), 5.31 (m, C(4)-H, 1H), 5.28 (s, C(4)-H', 1H), 5.05 (d, ³J_{H,P} = 8.2 Hz, PO(OCH₂Ph)₂, 4H), 1.79 (s, CH₃, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.95 (d, ²J_{2,P} = 6.0 Hz, C(2)), 140.73 (d, ³J_{3,P} = 24.1 Hz, C(3)), 136.29 (d, ³J_{C,P} = 11.8 Hz, Cq(Ph)), 128.55 (s, CH(Ph)), 128.37 (s, CH(Ph)), 127.92 (s, CH(Ph)), 124.03 (s, C(4)), 113.88 (d, ¹J_{1,P} = 190.5 Hz, C(1)), 67.33 (d, ²J_{C,P} = 5.4 Hz, PO(OCH₂Ph)₂), 17.63 (s, CH₃). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 21.53.

Z-isomer (minor): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.31-7.37 (m, CH(Ph), 10H), 6.87 (ddt, ³J_{2,P} = 28.3 Hz, ³J_{1,2} = 17.0 Hz and ⁴J_{2,4} = 5.7 Hz, C(2)-H, 1H), 5.84 (dd, ²J_{1,P} = 20.9 Hz and ³J_{1,2} = 17.1 Hz, C(1)-H, 1H), 6.66 (dd, ²J_{4,4'} = 23.2 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.7 Hz, C(4)-H, 1H), 6.12 (dd, ⁴J_{4,H} = 2.8 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, C(4)-H', 1H), 5.05 (d, ³J_{H,P} = 8.2 Hz, PO(OCH₂Ph)₂, 4H), 1.79 (s, CH₃, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.95 (d, ²J_{2,P} = 6.0 Hz, C(2)), 140.73 (d, ³J_{3,P} = 24.1 Hz, C(3)), 136.29 (d, ³J_{C,P} = 11.8 Hz, Cq(Ph)), 128.55 (s, CH(Ph)), 128.37 (s, CH(Ph)), 127.92 (s, CH(Ph)), 124.03 (s, C(4)), 113.88 (d, ¹J_{1,P} = 190.5 Hz, C(1)), 67.33 (d, ²J_{C,P} = 5.4 Hz, PO(OCH₂Ph)₂), 17.63 (s, CH₃). ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 20.85.

Z-isomer (minor): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.31-7.37 (m, CH(Ph), 10H), 6.87 (ddt, ³J_{2,P} = 28.3 Hz, ³J_{1,2} = 17.0 Hz and ⁴J_{2,4} = 5.7 Hz, C(2)-H, 1H), 5.84 (dd, ²J_{1,P} = 20.9 Hz and ³J_{1,2} = 17.1 Hz, C(1)-H, 1H), 6.66 (dd, ²J_{4,4'} = 23.2 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.7 Hz, C(4)-H, 1H), 6.12 (dd, ⁴J_{4,H} = 2.8 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, C(4)-H', 1H), 5.05 (d, ³J_{H,P} = 8.2 Hz, PO(OCH₂Ph)₂, 4H), 1.79 (s, CH₃, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.95 (d, ²J_{2,P} = 6.0 Hz, C(2)), 140.73 (d, ³J_{3,P} = 24.1 Hz, C(3)), 136.29 (d, ³J_{C,P} = 11.8 Hz, Cq(Ph)), 128.55 (s, CH(Ph)), 128.37 (s, CH(Ph)), 127.92 (s, CH(Ph)), 124.03 (s, C(4)), 113.88 (d, ¹J_{1,P} = 190.5 Hz, C(1)), 67.33 (d, ²J_{C,P} = 5.4 Hz, PO(OCH₂Ph)₂), 17.63 (s, CH₃). ³¹P NMR (121 MHz, CDCl₃) δ : 20.85.

E-isomer (major): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.31-7.37 (m, CH(Ph), 10H), 7.15 (dd, ³J_{2,P} = 22.4 Hz and ³J_{1,2} = 17.3 Hz, C(2)-H, 1H), 5.63 (dd, ²J_{1,P} = 18.9 Hz and ³J_{1,2} = 17.3 Hz, C(1)-H, 1H), 5.31 (m, C(4)-H, 1H), 5.28 (s, C(4)-H', 1H), 5.05 (d, ³J_{H,P} = 8.2 Hz, PO(OCH₂Ph)₂, 4H), 1.79 (s, CH₃, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.95 (d, ²J_{2,P} = 6.0 Hz, C(2)), 140.73 (d, ³J_{3,P} = 24.1 Hz, C(3)), 136.29 (d, ³J_{C,P} = 11.8 Hz, Cq(Ph)), 128.55 (s, CH(Ph)), 128.37 (s, CH(Ph)), 127.92 (s, CH(Ph)), 124.03 (s, C(4)), 113.88 (d, ¹J_{1,P} = 190.5 Hz, C(1)), 67.33 (d, ²J_{C,P} = 5.4 Hz, PO(OCH₂Ph)₂), 17.63 (s, CH₃). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 21.53.

E-isomer (major): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.31-7.37 (m, CH(Ph), 10H), 7.15 (dd, ³J_{2,P} = 22.4 Hz and ³J_{1,2} = 17.3 Hz, C(2)-H, 1H), 5.63 (dd, ²J_{1,P} = 18.9 Hz and ³J_{1,2} = 17.3 Hz, C(1)-H, 1H), 5.31 (m, C(4)-H, 1H), 5.28 (s, C(4)-H', 1H), 5.05 (d, ³J_{H,P} = 8.2 Hz, PO(OCH₂Ph)₂, 4H), 1.79 (s, CH₃, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.95 (d, ²J_{2,P} = 6.0 Hz, C(2)), 140.73 (d, ³J_{3,P} = 24.1 Hz, C(3)), 136.29 (d, ³J_{C,P} = 11.8 Hz, Cq(Ph)), 128.55 (s, CH(Ph)), 128.37 (s, CH(Ph)), 127.92 (s, CH(Ph)), 124.03 (s, C(4)), 113.88 (d, ¹J_{1,P} = 190.5 Hz, C(1)), 67.33 (d, ²J_{C,P} = 5.4 Hz, PO(OCH₂Ph)₂), 17.63 (s, CH₃). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 21.53.

1-Dibenzyl-3-methyl-1,3-butadiene (1e)

[M+H-2CH₂=CH₂-H₂O]: 171.0580 (10).
[M+H-CH₂=CH₂]: 217.1001 (34); [M+H-2CH₂=CH₂]: 189.0696 (100);

General procedure for the Diels-Alder reaction with N=N dienophile 2

A solution of 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione **2** (1 equiv) and diene **1b**, **1c** or **1d** (1 equiv), in dichloroethane (4.6 mL / mmol) was stirred under vigorous reflux for 1h30 ($R^3 = \text{Bn}$) or 1h ($R^3 = \text{Et}$). The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and directly purified by column chromatography on silica gel. The reaction of **2** and diene **1a**, giving the cycloadduct **3a**, has been described previously.^{11a}

Dibenzyl 2,3,5,8-tetrahydro-1,3-dioxo-2-phenyl-1*H*-[1,2,4]triazol-[1,2-*a*]pyridazin-5-yl-5-phosphonate (3b)

Diene **1b** (123.0 mg, 0.391 mmol) and 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione **2** (68.5 mg, 0.391 mmol) in dichloroethane (1.8 mL) furnished the title compound as a white solid (156 mg, 82 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4. mp (°C) : 124.1. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.43-7.35 (m, CH(Ph), 5H), 7.31 (br s, CH(Ph), 10H), 6.05 (ddq, ³J_{2,3} = 10.1 Hz, ³J_{3,4} = 6.0 Hz and ³J_{3,4'} = ⁴J_{3,P} = ⁴J_{1,3} = 2.4 Hz, C(3)-H, 1H), 5.97 (dddd, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, ⁴J_{2,P} = 6.9 Hz, ³J_{1,2} = 3.7 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.8 Hz, C(2)-H, 1H), 5.08 (dd, ³J_{H,P} = 8.0 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, CH₂-Ph, 2H), 5.06 (t, ³J_{H,P} = ⁴J_{H,H} = 8.8 Hz, CH₂-Ph, 2H), 4.99 (dddt, ²J_{1,P} = 14.7 Hz, ³J_{1,2} = 4.9 Hz ⁴J_{1,3} = 2.3 Hz and ⁵J_{1,4} = ⁵J_{1,4'} = 1.6 Hz, C(1)-H, 1H), 4.18 (dddd, ²J_{4,4'} = 16.9 Hz, ³J_{3,4} = 6.0 Hz, ⁵J_{4,P} = 2.5 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, C(4)-H, 1H), 3.98 (ddq, ²J_{4,4'} = 16.9 Hz, ³J_{3,4'} = 2.5 Hz and ⁴J_{4,P} = ⁴J_{2,4'} = ⁵J_{1,4} = 1.6 Hz, C(4)-H', 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.0 (s, C=O), 151.1 (s, C=O), 135.6 (d, ³J_{C,P} = 5.7 Hz, Cq(Ph)), 131.1 (s, Cq(Ph)), 129.1 (s, CH(Ph)), 128.7 (s, CH(Ph)), 128.7 (d, ⁵J_{C,P} = 1.9 Hz, CH(Ph)), 128.3 (d, ⁴J_{C,P} = 5.2 Hz, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 125.1 (d, ³J_{3,P} = 10.0 Hz, C(3)), 118.9 (d, ²J_{2,P} = 5.2 Hz, C(2)), 68.7 (d, ²J_{C,P} = 7.1 Hz, CH₂-Ph), 68.6 (d, ²J_{C,P} = 6.4 Hz, CH₂-Ph), 51.6 (d, ¹J_{1,P} = 139.1 Hz, C(1)), 44.2 (d, ⁴J_{4,P} = 3.1 Hz, C(4)). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 18.90. IR (ν, cm⁻¹) : 3100-2800 (large band, w, OH), 2000-1665 (w, Ph), 1778 (s, C=O), 1715 (s, C=O), 1693 (s, C=C (Ph)), 1599 (m, CH=CH), 1502 (s), 1456 (m), 1410 (s), 1298 (m), 1245 (m, P=O), 1138 (m), 1030 (s, P-O), 1007 (s), 993 (s, P-O), 914 (m), 873 (m), 848 (m), 736 (s), 721 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₂₆H₂₄N₃O₅PNa: 512.1351, Found: 512.1340 (100).

A solution of 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione **2** (1 equiv) and diene **1b**, **1c** or **1d** (1 equiv), in dichloroethane (4.6 mL / mmol) was stirred under vigorous reflux for 1h30 ($R^3 = \text{Bn}$) or 1h ($R^3 = \text{Et}$). The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure and directly purified by column chromatography on silica gel. The reaction of **2** and diene **1a**, giving the cycloadduct **3a**, has been described previously.^{11a}

General procedure for the Diels-Alder reaction with N=N dienophile 2

Dibenzyl 2,3,5,8-tetrahydro-1,3-dioxo-2-phenyl-1*H*-[1,2,4]triazol-[1,2-*a*]pyridazin-5-yl-5-phosphonate (**3b**)

Diene **1b** (123.0 mg, 0.391 mmol) and 4-phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione **2** (68.5 mg, 0.391 mmol) in dichloroethane (1.8 mL) furnished the title compound as a white solid (156 mg, 82 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4. mp (°C) : 124.1. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.43-7.35 (m, CH(Ph), 5H), 7.31 (br s, CH(Ph), 10H), 6.05 (ddq, ³J_{2,3} = 10.1 Hz, ³J_{3,4} = 6.0 Hz and ³J_{3,4'} = ⁴J_{3,P} = ⁴J_{1,3} = 2.4 Hz, C(3)-H, 1H), 5.97 (dddd, ³J_{2,3} = 10.4 Hz, ⁴J_{2,P} = 6.9 Hz, ³J_{1,2} = 3.7 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.8 Hz, C(2)-H, 1H), 5.08 (dd, ³J_{H,P} = 8.0 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.7 Hz, CH₂-Ph, 2H), 5.06 (t, ³J_{H,P} = ⁴J_{H,H} = 8.8 Hz, CH₂-Ph, 2H), 4.99 (dddt, ²J_{1,P} = 14.7 Hz, ³J_{1,2} = 4.9 Hz ⁴J_{1,3} = 2.3 Hz and ⁵J_{1,4} = ⁵J_{1,4'} = 1.6 Hz, C(1)-H, 1H), 4.18 (dddd, ²J_{4,4'} = 16.9 Hz, ³J_{3,4} = 6.0 Hz, ⁵J_{4,P} = 2.5 Hz and ⁴J_{2,4} = 1.6 Hz, C(4)-H, 1H), 3.98 (ddq, ²J_{4,4'} = 16.9 Hz, ³J_{3,4'} = 2.5 Hz and ⁴J_{4,P} = ⁴J_{2,4'} = ⁵J_{1,4} = 1.6 Hz, C(4)-H', 1H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.0 (s, C=O), 151.1 (s, C=O), 135.6 (d, ³J_{C,P} = 5.7 Hz, Cq(Ph)), 131.1 (s, Cq(Ph)), 129.1 (s, CH(Ph)), 128.7 (s, CH(Ph)), 128.7 (d, ⁵J_{C,P} = 1.9 Hz, CH(Ph)), 128.3 (d, ⁴J_{C,P} = 5.2 Hz, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 125.1 (d, ³J_{3,P} = 10.0 Hz, C(3)), 118.9 (d, ²J_{2,P} = 5.2 Hz, C(2)), 68.7 (d, ²J_{C,P} = 7.1 Hz, CH₂-Ph), 68.6 (d, ²J_{C,P} = 6.4 Hz, CH₂-Ph), 51.6 (d, ¹J_{1,P} = 139.1 Hz, C(1)), 44.2 (d, ⁴J_{4,P} = 3.1 Hz, C(4)). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 18.90. IR (ν, cm⁻¹) : 3100-2800 (large band, w, OH), 2000-1665 (w, Ph), 1778 (s, C=O), 1715 (s, C=O), 1693 (s, C=C (Ph)), 1599 (m, CH=CH), 1502 (s), 1456 (m), 1410 (s), 1298 (m), 1245 (m, P=O), 1138 (m), 1030 (s, P-O), 1007 (s), 993 (s, P-O), 914 (m), 873 (m), 848 (m), 736 (s), 721 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₂₆H₂₄N₃O₅PNa: 512.1351, Found: 512.1340 (100).

Diethyl (1a, 2a, 6, 9)-tetrahydro-8-methyl -4-phenyl-1,2,4]triazolo-[1a, 2-a]-pyridazinyl-6-phosphonate-3,5-dione (3c)

4-Phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione **2** (0.191 g, 1.09 mmol) and diene **1c** (0.223 g, 1.09 mmol) in DCE (5.0 mL) afforded the title compound as a yellow oil (0.216 g, 52 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.53 (dd, ³J_{H,H} = 8.3 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 7.47 (tt, ³J_{H,H} = 7.9 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, CH(Ph), 2H), 7.37 (td, ³J_{H,H} = 7.3 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, CH(Ph), 1H), 5.80 (br s, C(2)-H, 1H), 4.90 (dddd, ²J_{4,4'} = 13.7 Hz, ⁵J_{4,P} = 3.9 Hz, ⁴J_{2,4} = 2.6 Hz and ⁴J_{4,H} = 1.3 Hz, C(4)-H, 1H), 4.23-4.21 (m, C(1)-H, 1H), 4.21-4.11 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.97-3.93 (m, C(4)-H', 1H), 1.90 (d, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, CH₃), 1.31 (br t, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 152.5 (s, C=O), 150.5 (s, C=O), 131.2 (s, Cq(Ph)), 131.1 (d, ³J_{3,P} = 10.1Hz, C(3)), 129.0 (s, CH(Ph)), 128.0 (s, CH(Ph)), 125.4 (s, CH(Ph)), 113.2 (d, ²J_{2,P} = 5.1 Hz, C(2)), 63.2 (d, ²J_{C,P} = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 63.0 (d, ²J_{C,P} = 6.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 50.7 (d, ¹J_{1,P} = 141.1 Hz, C(1)), 47.1 (d, ⁴J_{4,P} = 2.6 Hz, C(4)), 20.1 (s, CH₃), 16.3 (d, ³J_{C,P} = 5.6, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.2 (d, ³J_{C,P} = 5.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 18.32. IR (ν, cm⁻¹) : 2979 (w), 1778 (s, C=O), 1699 (s, C=O), 1599 (w), 1502 (s), 1407 (s), 1286 (s), 1252 (s, P=O), 1161 (m), 1138 (s), 1007 (s, P-O), 951 (s, P-O), 914 (s), 852 (m), 766 (s), 714 (s), 690 (s) HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₇H₂₂N₃O₅PNa: 402.1195, Found: 402.1182 (100); [M+H]: 380.1349 (14); [M-PO(OEt)₂]: 242.0930 (45).

Diethyl-2,3,5,7,8,9,10,10a-octahydro-1,3-dioxo-2-phenyl-1*H*-[1,2,4]triazolo[1,2a]cinnolin-5-yl-phosphonate (3d)

4-Phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione **2** (0.124 g, 0.71 mmol) and diene **1d** (0.174 g, 0.71 mmol) in DCE (3.3 mL) afforded the title compound as white needles (0.158 g, 53 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4. mp (°C) : 103.3-104.4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (br d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, CH(Ph), 1H), 7.46 (br t, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, CH(Ph), 1H), 7.36 (td, ³J_{H,H} = 7.3 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 5.77 (dt, ³J_{1,2} = 5.4 Hz and ³J_{2,P} = ⁴J_{2,H} = 1.7 Hz, C(2)-H, 1H), 4.91 (ddt, ¹J_{1,P} = 14.6 Hz, ³J_{1,2} = 5.1 Hz and ⁵J_{1,H} = 2.5 Hz, C(1)-H, 1H), 4.22 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.20 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H),

4-Phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione **2** (0.124 g, 0.71 mmol) and diene **1d** (0.174 g, 0.71 mmol) in DCE (3.3 mL) afforded the title compound as white needles (0.158 g, 53 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4. mp (°C) : 103.3-104.4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (br d, ³J_{H,H} = 8.1 Hz, CH(Ph), 1H), 7.46 (br t, ³J_{H,H} = 7.9 Hz, CH(Ph), 1H), 7.36 (td, ³J_{H,H} = 7.3 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 5.77 (dt, ³J_{1,2} = 5.4 Hz and ³J_{2,P} = ⁴J_{2,H} = 1.7 Hz, C(2)-H, 1H), 4.91 (ddt, ¹J_{1,P} = 14.6 Hz, ³J_{1,2} = 5.1 Hz and ⁵J_{1,H} = 2.5 Hz, C(1)-H, 1H), 4.22 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H), 4.20 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H),

Diethyl-2,3,5,7,8,9,10,10a-octahydro-1,3-dioxo-2-phenyl-1*H*-[1,2,4]triazolo[1,2a]cinnolin-5-yl-phosphonate (3d)

4-Phenyl-4*H*-1,2,4-triazole-3,5-dione **2** (0.191 g, 1.09 mmol) and diene **1c** (0.223 g, 1.09 mmol) in DCE (5.0 mL) afforded the title compound as a yellow oil (0.216 g, 52 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.53 (dd, ³J_{H,H} = 8.3 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.2 Hz, CH(Ph), 2H), 7.47 (tt, ³J_{H,H} = 7.9 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, CH(Ph), 2H), 7.37 (td, ³J_{H,H} = 7.3 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, CH(Ph), 1H), 5.80 (br s, C(2)-H, 1H), 4.90 (dddd, ²J_{4,4'} = 13.7 Hz, ⁵J_{4,P} = 3.9 Hz, ⁴J_{2,4} = 2.6 Hz and ⁴J_{4,H} = 1.3 Hz, C(4)-H, 1H), 4.23-4.21 (m, C(1)-H, 1H), 4.21-4.11 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.97-3.93 (m, C(4)-H', 1H), 1.90 (d, ⁴J_{H,H} = 1.3 Hz, CH₃), 1.31 (br t, ³J = 6.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 152.5 (s, C=O), 150.5 (s, C=O), 131.2 (s, Cq(Ph)), 131.1 (d, ³J_{3,P} = 10.1Hz, C(3)), 129.0 (s, CH(Ph)), 128.0 (s, CH(Ph)), 125.4 (s, CH(Ph)), 113.2 (d, ²J_{2,P} = 5.1 Hz, C(2)), 63.2 (d, ²J_{C,P} = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 63.0 (d, ²J_{C,P} = 6.4 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 50.7 (d, ¹J_{1,P} = 141.1 Hz, C(1)), 47.1 (d, ⁴J_{4,P} = 2.6 Hz, C(4)), 20.1 (s, CH₃), 16.3 (d, ³J_{C,P} = 5.6, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.2 (d, ³J_{C,P} = 5.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 18.32. IR (ν, cm⁻¹) : 2979 (w), 1778 (s, C=O), 1699 (s, C=O), 1599 (w), 1502 (s), 1407 (s), 1286 (s), 1252 (s, P=O), 1161 (m), 1138 (s), 1007 (s, P-O), 951 (s, P-O), 914 (s), 852 (m), 766 (s), 714 (s), 690 (s) HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₇H₂₂N₃O₅PNa: 402.1195, Found: 402.1182 (100); [M+H]: 380.1349 (14); [M-PO(OEt)₂]: 242.0930 (45).

Diethyl (1a, 2a, 6, 9)-tetrahydro-8-methyl -4-phenyl-1,2,4]triazolo-[1a, 2-a]-pyridazinyl-6-phosphonate-3,5-dione (3c)

N-(6-Hydroxyhexyl)-maleimide **4** (189 mg, 0.957 mmol) and diene **1b** (301 mg, 0.957 mmol) yielded the title compound as a yellow oil (246 mg, 50 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ :

Dibenzyl 2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl-4-phosphonate (5b)

A neat mixture of diene **1b**, **1c** or **1d** (1 equiv) and *N*-(6-hydroxyhexyl)maleimide **4** (1 equiv) was vigorously stirred at 120°C for 6h-8h. The oily mixture was directly purified by column chromatography on silica gel. The reaction of **4** and diene **1a**, giving the cycloadduct **5a**, has been described previously.^{11d}

General Procedure for Diels-Alder reaction with C=C dienophile **4**

4.17 (dtd, ³J_{H,4} = 14.1 Hz, ⁴J_{H,4} = 7.0 Hz and ⁴J_{2,4} = 4.1 Hz, C(4), 1H), 3.00 (dq, ³J_{H,H} = 11.8 Hz and ³J_{H,H} = ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, C(4)-CH₂, 1H), 2.51 (dt, ²J_{H,H} = 13.8 Hz and ³J_{H,H} = 1.7 Hz, C(3)-CH₂, 1H), 2.08 (dq, ²J_{H,H} = 13.6 Hz and ³J_{H,H} = ⁴J_{H,H} = 6.0 Hz, C(3)-CH₂, 1H), 1.91-1.84 (m, C(3)-CH₂-CH₂, 2H), 1.62 (qd, ²J_{H,H} = 12.1 Hz and ³J_{H,H} = 2.4 Hz, C(4)-CH₂-CH₂, 1H), 1.55 (qt, ²J_{H,H} = 13.5 Hz and ³J_{H,H} = 2.9 Hz, C(4)-CH₂-CH₂, 1H), 1.37 (qt, ²J_{H,H} = 13.4 Hz and ³J_{H,H} = ⁴J_{H,H} = 4.1 Hz, C(4)-CH₂, 1H), 1.34 (t, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.33 (t, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.4 (s, C=O), 149.2 (s, C=O), 138.5 (d, ³J_{C,P} = 10.1 Hz, C(3)), 131.4 (s, Cq(Ph)), 129.2 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 125.6 (s, CH(Ph)), 109.8 (d, ²J_{2,P} = 4.5 Hz, C(2)), 63.4 (d, ²J_{C,P} = 6.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 63.1 (d, ²J_{C,P} = 7.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 58.6 (d, ⁴J_{4,P} = 2.8 Hz, C(4)), 49.5 (d, ¹J_{1,P} = 142.7 Hz, C(1)), 34.0 (d, ⁵J_{C,P} = 2.1 Hz, C(3)-CH₂-CH₂), 33.4 (s, C(4)-CH₂), 27.2 (d, ⁴J_{C,P} = 3.4 Hz, C(3)-CH₂), 23.8 (s, C(4)-CH₂-CH₂), 16.6 (d, ³J_{C,P} = 5.7 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.5 (d, ³J_{C,P} = 5.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 18.00. IR (ν, cm⁻¹): 3000-2750 (large band, w), 1771 (s, C=O), 1703 (s, C=O), 1599 (w), 1502 (s), 1408 (s), 1290 (s), 1249 (s, P=O), 1142 (m), 1043 (s, P-O), 955 (s, P-O), 798 (s), 767 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₂₀H₂₆N₃O₅NaP: 442.1508, Found: 442.1507 (71); [M+H]: 420.1665 (19); [M-HPO(OEt)₂]: 282.1243 (100).

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

4.17 (dtd, ³J_{H,4} = 14.1 Hz, ⁴J_{H,4} = 7.0 Hz and ⁴J_{2,4} = 4.1 Hz, C(4), 1H), 3.00 (dq, ³J_{H,H} = 11.8 Hz and ³J_{H,H} = ⁴J_{H,H} = 2.3 Hz, C(4)-CH₂, 1H), 2.51 (dt, ²J_{H,H} = 13.8 Hz and ³J_{H,H} = 1.7 Hz, C(3)-CH₂, 1H), 2.08 (dq, ²J_{H,H} = 13.6 Hz and ³J_{H,H} = ⁴J_{H,H} = 6.0 Hz, C(3)-CH₂, 1H), 1.91-1.84 (m, C(3)-CH₂-CH₂, 2H), 1.62 (qd, ²J_{H,H} = 12.1 Hz and ³J_{H,H} = 2.4 Hz, C(4)-CH₂-CH₂, 1H), 1.55 (qt, ²J_{H,H} = 13.5 Hz and ³J_{H,H} = 2.9 Hz, C(4)-CH₂-CH₂, 1H), 1.37 (qt, ²J_{H,H} = 13.4 Hz and ³J_{H,H} = ⁴J_{H,H} = 4.1 Hz, C(4)-CH₂, 1H), 1.34 (t, ³J_{H,H} = 7.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.33 (t, ³J_{H,H} = 7.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 153.4 (s, C=O), 149.2 (s, C=O), 138.5 (d, ³J_{C,P} = 10.1 Hz, C(3)), 131.4 (s, Cq(Ph)), 129.2 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 125.6 (s, CH(Ph)), 109.8 (d, ²J_{2,P} = 4.5 Hz, C(2)), 63.4 (d, ²J_{C,P} = 6.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 63.1 (d, ²J_{C,P} = 7.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 58.6 (d, ⁴J_{4,P} = 2.8 Hz, C(4)), 49.5 (d, ¹J_{1,P} = 142.7 Hz, C(1)), 34.0 (d, ⁵J_{C,P} = 2.1 Hz, C(3)-CH₂-CH₂), 33.4 (s, C(4)-CH₂), 27.2 (d, ⁴J_{C,P} = 3.4 Hz, C(3)-CH₂), 23.8 (s, C(4)-CH₂-CH₂), 16.6 (d, ³J_{C,P} = 5.7 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.5 (d, ³J_{C,P} = 5.9 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 18.00. IR (ν, cm⁻¹): 3000-2750 (large band, w), 1771 (s, C=O), 1703 (s, C=O), 1599 (w), 1502 (s), 1408 (s), 1290 (s), 1249 (s, P=O), 1142 (m), 1043 (s, P-O), 955 (s, P-O), 798 (s), 767 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₂₀H₂₆N₃O₅NaP: 442.1508, Found: 442.1507 (71); [M+H]: 420.1665 (19); [M-HPO(OEt)₂]: 282.1243 (100).

General Procedure for Diels-Alder reaction with C=C dienophile **4**

A neat mixture of diene **1b**, **1c** or **1d** (1 equiv) and *N*-(6-hydroxyhexyl)maleimide **4** (1 equiv) was vigorously stirred at 120°C for 6h-8h. The oily mixture was directly purified by column chromatography on silica gel. The reaction of **4** and diene **1a**, giving the cycloadduct **5a**, has been described previously.^{11d}

Dibenzyl 2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl-4-phosphonate (5b)

N-(6-Hydroxyhexyl)-maleimide **4** (189 mg, 0.957 mmol) and diene **1b** (301 mg, 0.957 mmol) yielded the title compound as a yellow oil (246 mg, 50 %). Rf [silica gel, ethyl acetate] = 0.4. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ :

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di-)substitués, vers des diènes phosphonés déprotégables

7.27-7.35 (m, CH(Ph), 5H), 6.03 (dtd, $^3J_{2,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4'} = ^4J_{3,H} = 4.8$ Hz, $^4J_{3,P} = 1.3$ Hz, C(3)-H, 1H), 5.97 (tdd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,P} = 9.3$ Hz, $^3J_{1,2} = 4.9$ Hz and $^4J_{2,4} = 1.5$ Hz, C(2)-H, 1H), 5.08 (dd, $^3J_{H,P} = 9.3$ Hz and $^2J_{H,H} = 7.7$ Hz, CH_2Ph , 1H), 5.05 (dd, $^3J_{H,P} = 11.8$ Hz and $^2J_{H,H} = 11.7$ Hz, CH_2Ph , 1H), 4.99 (dd, $^3J_{H,P} = 9.4$ Hz and $^2J_{H,H} = 7.8$ Hz, CH_2Ph , 1H), 4.90 (dd, $^3J_{H,P} = 11.8$ Hz and $^2J_{H,H} = 11.7$ Hz, CH_2Ph , 1H), 3.57 (t, $^3J_{H,H} = 6.5$ Hz, CH_2OH , 2H), 3.42 (q, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, NCH_2 , 2H), 3.40 (ddd, $^3J_{6,P} = 21.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 8.7$ Hz and $^3J_{1,6} = 5.8$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.08 (ddd, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 8.9$ Hz and $^3J_{4,5} = 3.7$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.91 (dt, $^2J_{1,P} = 23.3$ Hz, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,6} = 5.4$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.69 (m, C(4)-H, 1H), 2.20 (dddd, $^2J_{4,4'} = 13.8$ Hz, $^3J_{4',5} = 8.4$ Hz, $^3J_{3,4'} = 4.4$ Hz and $^4J_{4',P} = ^4J_{2,4'} = 1.9$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.51 (tt, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz and $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, NCH_2CH_2 or CH_2CH_2OH , 2H), 1.50 (tt, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz and $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, CH_2CH_2OH or NCH_2CH_2 , 2H), 1.31 (quint., $^3J_{H,H} = 7.3$, $N(CH_2)_2CH_2$ or $CH_2(CH_2)_2O$, 2H), 1.23 (quint., $^3J_{H,H} = 7.3$, $CH_2(CH_2)_2O$ or $N(CH_2)_2CH_2$, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.1 (s, C=O), 176.5 (d, $^3J_{C,P} = 4.3$ Hz, C=O), 136.5 (d, $^3J_{C,P} = 5.8$ Hz, Cq(Ph)), 136.2 (d, $^3J_{C,P} = 6.0$ Hz, Cq(Ph)), 130.5 (d, $^3J_{3,P} = 13.1$ Hz, C(3)), 128.6 (s, CH(Ph)), 128.43 (s, CH(Ph)), 128.4 (s, CH(Ph)), 128.3 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 124.6 (d, $^2J_{2,P} = 6.8$ Hz, C(2)), 68.6 (d, $^2J_{C,P} = 6.6$ Hz, CH_2Ph), 67.6 (d, $^2J_{C,P} = 6.8$ Hz, CH_2Ph), 62.4 (s, CH_2OH), 40.7 (d, $^2J_{6,P} = 3.1$ Hz, C(6)), 39.1 (d, $^3J_{5,P} = 11.0$ Hz, C(5)), 38.9 (s, NCH_2), 34.4 (d, $^1J_{1,P} = 148.7$ Hz, C(1)), 32.5 (s, CH_2CH_2OH), 27.5 (s, NCH_2CH_2), 26.3 (s, $CH_2(CH_2)_2OH$), 25.1 (s, $N(CH_2)_2CH_2$), 23.4 (s, C(4)). ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ : 27.46. IR (ν , cm^{-1}) : 3500-3100 (large band, m, OH), 2945 (m), 2856 (m), 1774 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1456 (m), 1402 (s), 1371 (m), 1346 (m), 1252 (s), 1226 (s, P=O), 1080 (s, P-O), 955 (s, P-O), 733 (s), 696 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $C_{28}H_{34}NO_6PNa$: 534.2021, Found: 534.2012 (100); [M+H]: 512.2150 (36).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-5-methyl-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (5c)

N-(6-Hydroxyhexyl)-maleimide **4** (0.185 g, 0.935 mmol) and diene **1c** (0.191 g, 0.935 mmol) yielded the title compound as a yellow oil (0.140 g, 37 %). Rf [silica gel, ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.4. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.64 (dd, $^3J_{2,P} = 7.2$ Hz, $^3J_{1,2} = 6.0$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.22-4.05 (m,

N-(6-Hydroxyhexyl)-maleimide **4** (0.185 g, 0.935 mmol) and diene **1c** (0.191 g, 0.935 mmol) yielded the title compound as a yellow oil (0.140 g, 37 %). Rf [silica gel, ethyl acetate : acetone, 1:1] = 0.4. ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.64 (dd, $^3J_{2,P} = 7.2$ Hz, $^3J_{1,2} = 6.0$ Hz, C(2)-H, 1H), 4.22-4.05 (m,

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-5-methyl-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (5c)

7.27-7.35 (m, CH(Ph), 5H), 6.03 (dtd, $^3J_{2,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{3,4'} = ^4J_{3,H} = 4.8$ Hz, $^4J_{3,P} = 1.3$ Hz, C(3)-H, 1H), 5.97 (tdd, $^3J_{2,3} = ^3J_{2,P} = 9.3$ Hz, $^3J_{1,2} = 4.9$ Hz and $^4J_{2,4} = 1.5$ Hz, C(2)-H, 1H), 5.08 (dd, $^3J_{H,P} = 9.3$ Hz and $^2J_{H,H} = 7.7$ Hz, CH_2Ph , 1H), 5.05 (dd, $^3J_{H,P} = 11.8$ Hz and $^2J_{H,H} = 11.7$ Hz, CH_2Ph , 1H), 4.99 (dd, $^3J_{H,P} = 9.4$ Hz and $^2J_{H,H} = 7.8$ Hz, CH_2Ph , 1H), 4.90 (dd, $^3J_{H,P} = 11.8$ Hz and $^2J_{H,H} = 11.7$ Hz, CH_2Ph , 1H), 3.57 (t, $^3J_{H,H} = 6.5$ Hz, CH_2OH , 2H), 3.42 (q, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz, NCH_2 , 2H), 3.40 (ddd, $^3J_{6,P} = 21.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 8.7$ Hz and $^3J_{1,6} = 5.8$ Hz, C(6)-H, 1H), 3.08 (ddd, $^3J_{4',5} = ^3J_{5,6} = 8.9$ Hz and $^3J_{4,5} = 3.7$ Hz, C(5)-H, 1H), 2.91 (dt, $^2J_{1,P} = 23.3$ Hz, $^3J_{1,2} = ^3J_{1,6} = 5.4$ Hz, C(1)-H, 1H), 2.69 (m, C(4)-H, 1H), 2.20 (dddd, $^2J_{4,4'} = 13.8$ Hz, $^3J_{4',5} = 8.4$ Hz, $^3J_{3,4'} = 4.4$ Hz and $^4J_{4',P} = ^4J_{2,4'} = 1.9$ Hz, C(4)-H', 1H), 1.51 (tt, $^3J_{H,H} = 7.0$ Hz and $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, NCH_2CH_2 or CH_2CH_2OH , 2H), 1.50 (tt, $^3J_{H,H} = 6.9$ Hz and $^3J_{H,H} = 6.4$ Hz, CH_2CH_2OH or NCH_2CH_2 , 2H), 1.31 (quint., $^3J_{H,H} = 7.3$, $N(CH_2)_2CH_2$ or $CH_2(CH_2)_2O$, 2H), 1.23 (quint., $^3J_{H,H} = 7.3$, $CH_2(CH_2)_2O$ or $N(CH_2)_2CH_2$, 2H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 179.1 (s, C=O), 176.5 (d, $^3J_{C,P} = 4.3$ Hz, C=O), 136.5 (d, $^3J_{C,P} = 5.8$ Hz, Cq(Ph)), 136.2 (d, $^3J_{C,P} = 6.0$ Hz, Cq(Ph)), 130.5 (d, $^3J_{3,P} = 13.1$ Hz, C(3)), 128.6 (s, CH(Ph)), 128.43 (s, CH(Ph)), 128.4 (s, CH(Ph)), 128.3 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 124.6 (d, $^2J_{2,P} = 6.8$ Hz, C(2)), 68.6 (d, $^2J_{C,P} = 6.6$ Hz, CH_2Ph), 67.6 (d, $^2J_{C,P} = 6.8$ Hz, CH_2Ph), 62.4 (s, CH_2OH), 40.7 (d, $^2J_{6,P} = 3.1$ Hz, C(6)), 39.1 (d, $^3J_{5,P} = 11.0$ Hz, C(5)), 38.9 (s, NCH_2), 34.4 (d, $^1J_{1,P} = 148.7$ Hz, C(1)), 32.5 (s, CH_2CH_2OH), 27.5 (s, NCH_2CH_2), 26.3 (s, $CH_2(CH_2)_2OH$), 25.1 (s, $N(CH_2)_2CH_2$), 23.4 (s, C(4)). ^{31}P NMR (202 MHz, $CDCl_3$) δ : 27.46. IR (ν , cm^{-1}) : 3500-3100 (large band, m, OH), 2945 (m), 2856 (m), 1774 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1456 (m), 1402 (s), 1371 (m), 1346 (m), 1252 (s), 1226 (s, P=O), 1080 (s, P-O), 955 (s, P-O), 733 (s), 696 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for $C_{28}H_{34}NO_6PNa$: 534.2021, Found: 534.2012 (100); [M+H]: 512.2150 (36).

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di-)substitués, vers des diènes phosphonés déprotégables

Preparation of diethyl-1a,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-1,3-dioxo-1H-benzo[e]isoindol-4-yl-4-phosphonate (5d)

N-(6-Hydroxyhexyl)-maleimide (80.7 mg, 0.409 mmol) **4** and diene **1d** (100 mg, 0.409 mmol) yielded the title compound as a pale yellow oil (81.7 mg, 45 %). Rf [silica gel, ethyl acetate : acetone, 1:2] = 0.4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.59 (td, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 4.3 Hz, ⁴J_{2,H} = 1.7 Hz, C(2)-H, 1H), 4.60-4.24 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.59 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, CH₂OH, 2H), 3.42 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, NCH₂, 2H), 3.35 (ddd, ³J_{6,p} = 13.5 Hz, ³J_{5,6} = 8.0 Hz and ³J_{1,6} = 6.1 Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (t, ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = 8.5 Hz, C(5)-H, 1H), 2.80 (dt, ²J_{1,p} = 24.4 Hz and ³J_{1,2} = 5.0 Hz, C(1)-H, 1H), 2.34 (t, ³J_{4,H} = 11.7 Hz, C(4)-H, 1H), 2.24-2.19 (m, C(3)-CH₂, 1H), 2.13-2.05 (m, C(3)-(CH₂)₂CH₂, 2H), 1.88-1.79 (m, C(4)-CH₂, 2H), 1.66-1.57 (m, C(3)-CH₂, 2H).

PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.59 (t, ³J_{H,H} = 6.3 Hz, CH₂OH, 2H), 3.51-3.43 (m, NCH₂, 2H), 3.32 (ddd, ³J_{6,p} = 15.8 Hz, ³J_{5,6} = 9.2 Hz and ³J_{1,6} = 6.4 Hz, C(6)-H, 1H), 3.13 (td, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = 8.8 Hz and ³J_{4,5} = 3.9 Hz, C(5)-H, 1H), 2.87 (dt, ³J_{1,p} = 22.3 Hz, and ³J_{1,2} = ³J_{1,6} = 5.3 Hz, C(1)-H, 1H), 2.64 (dt, ²J_{4,4'} = 15.9 Hz, ³J_{4,5} = ⁴J_{4,H} = 2.8 Hz, C(4)-H, 1H), 2.26 (dd, ²J_{4,4'} = 15.7 Hz and ³J_{4,5} = 8.6 Hz, C(4)-H', 1H), 1.80 (s, CH₃, 3H), 1.54 (tt, ³J_{H,H} = 7.4 Hz and ³J_{H,H} = 7.0 Hz, NCH₂CH₂ and CH₂CH₂O, 4H), 1.40-1.34 (m, CH₂(CH₂)₂OH, 2H), 1.32 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.31 (t, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.30-1.23 (m, N(CH₂)₂CH₂, 2H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.1 (s, C=O), 176.5 (d, ³J_{C,p} = 4.3 Hz, C=O), 139.2 (d, ³J_{3,p} = 12.9 Hz, C(3)), 116.9 (d, ²J_{2,p} = 7.1 Hz, C(2)), 62.9 (d, ²J_{C,p} = 6.7 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.2 (s, CH₂OH), 61.8 (d, ²J_{C,p} = 7.0 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 40.5 (d, ²J_{6,p} = 3.0 Hz, C(6)), 39.3 (d, ³J_{5,p} = 10.3 Hz, C(5)), 38.7 (s, NCH₂), 34.4 (d, ¹J_{1,p} = 147.8 Hz, C(1)), 32.4 (s, CH₂CH₂OH), 28.3 (s, CH₂(CH₂)₂OH), 27.3 (s, NCH₂CH₂), 26.2 (s, N(CH₂)₂CH₂), 25.1 (s, CH₃), 23.4 (s, C(4)), 16.3 (d, ³J_{C,p} = 6.3 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.3 (d, ³J_{C,p} = 6.6 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.87. IR (ν, cm⁻¹) : 3600-3000 (large band, m, OH), 2923 (m), 2854 (m), 1776 (w, C=O), 1688 (s, C=O), 1439 (m), 1402 (s), 1369 (m), 1346 (m), 1244 (m, P=O), 1221 (m), 1159 (m), 1016 (s, P-O), 960 (s, P-O), 791 (m), 751 (s), 731 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₉H₃₂NO₆PNa: 424.1865, Found: 424.1860 (100); [M+H]: 402.2010 (46).

Preparation of diethyl-1a,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a-decahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-1,3-dioxo-1H-benzo[e]isoindol-4-yl-4-phosphonate (5d)

N-(6-Hydroxyhexyl)-maleimide (80.7 mg, 0.409 mmol) **4** and diene **1d** (100 mg, 0.409 mmol) yielded the title compound as a pale yellow oil (81.7 mg, 45 %). Rf [silica gel, ethyl acetate : acetone, 1:2] = 0.4. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.59 (td, ³J_{2,p} = ³J_{1,2} = 4.3 Hz, ⁴J_{2,H} = 1.7 Hz, C(2)-H, 1H), 4.60-4.24 (m, PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.59 (t, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₂OH, 2H), 3.42 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, NCH₂, 2H), 3.35 (ddd, ³J_{6,p} = 13.5 Hz, ³J_{5,6} = 8.0 Hz and ³J_{1,6} = 6.1 Hz, C(6)-H, 1H), 3.11 (t, ³J_{4,5} = ³J_{5,6} = 8.5 Hz, C(5)-H, 1H), 2.80 (dt, ²J_{1,p} = 24.4 Hz and ³J_{1,2} = ³J_{1,6} = 5.0 Hz, C(1)-H, 1H), 2.34 (t, ³J_{4,H} = 11.7 Hz, C(4)-H, 1H), 2.24-2.19 (m, C(3)-CH₂, 1H), 2.13-2.05 (m, C(3)-(CH₂)₂CH₂, 2H), 1.88-1.79 (m, C(4)-CH₂, 2H), 1.66-1.57 (m, C(3)-CH₂,

1H), 1.52 (tt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz and $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, C(3)-CH₂CH₂, NCH₂CH₂ and CH₂CH₂OH, 6H), 1.4-1.33 (m, N(CH₂)₂CH₂, 2H), 1.32 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.31 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.27-1.23 (m, CH₂(CH₂)₂OH and CH₂CH₂OH, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 177.0 (s, C=O), 176.2 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 4.3$ Hz, C=O), 144.8 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.8$ Hz, C(3)), 114.0 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.7$ Hz, C(2)), 63.0 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.7$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.3 (s, CH₂OH), 61.9 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.9$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 42.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 10.2$ Hz, C(5)), 41.2 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, C(6)), 38.5 (s, NCH₂), 37.0 (s, C(4)), 33.9 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 148.4$ Hz, C(1)), 32.5 (s, NCH₂CH₂ or CH₂CH₂OH), 31.6 (s, C(3)-CH₂CH₂ or C(4)CH₂CH₂), 27.5 (s, NCH₂CH₂ or CH₂CH₂OH), 26.3 (s, C(3)-CH₂CH₂ or C(4)-CH₂CH₂), 26.00 (s, C(4)-CH₂), 25.2 (s, N(CH₂)₂CH₂ or CH₂(CH₂)₂OH), 23.7 (s, N(CH₂)₂CH₂ or CH₂(CH₂)₂OH or C(4)), 23.7 (s, C(4) or N(CH₂)₂CH₂ or CH₂(CH₂)₂OH), 16.5 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 27.03. IR (ν, cm⁻¹) : 3800-3000 (large band, w, OH), 3000-2800 (large band, m), 1776 (w, C=O), 1699 (s, C=O), 1439 (m), 1402 (m), 1369 (m), 1346 (m), 1238 (m, P=O), 1163 (m), 1051 (s), 1028 (s, P-O), 959 (s, P-O), 794 (m), 721 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₂₂H₃₆NO₆PNa: 464.2178, Found: 464.2197 (100); [M+H]: 442.2416 (29).

General Procedure for the Diels-Alder reaction with bis-maleimide 6

A neat mixture of pure diene **1b**, **1c** or **1d** (2 equiv) and maleimide **6** (1 equiv) was vigorously stirred at 140°C for 6-8h. The oily mixture was directly purified by column chromatography. The reaction of **6** and diene **1a**, giving the cycloadduct **7a**, has been described previously.^{11d}

Dibenzyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-bis--2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (7b)

N,N-Hexamethylene-bis-maleimide **6** (99 mg, 0.358 mmol) and diene **1b** (225 mg, 0.358 mmol) yielded the title compound as a yellow oil (119 mg, 37 %). Rf [silica gel, ethyl acetate : acetone (1:1)] = 0.5. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.34-7.27 (m, CH(Ph), 20H), 6.05-5.99 (m, C(3)-H, 2H), 5.98 (ddd, $^3J_{2,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1,2} = 4.8$ Hz and $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz, C(2)-H, 2H), 5.11 (dd,

(ddd, $^3J_{2,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1,2} = 4.8$ Hz and $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz, C(2)-H, 2H), 5.11 (dd, CDCl₃) δ : 7.34-7.27 (m, CH(Ph), 20H), 6.05-5.99 (m, C(3)-H, 2H), 5.98 (ddd, $^3J_{2,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1,2} = 4.8$ Hz and $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz, C(2)-H, 2H), 5.11 (dd, CDCl₃). Rf [silica gel, ethyl acetate : acetone (1:1)] = 0.5. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 7.34-7.27 (m, CH(Ph), 20H), 6.05-5.99 (m, C(3)-H, 2H), 5.98 (ddd, $^3J_{2,3} = 9.1$ Hz, $^3J_{1,2} = 4.8$ Hz and $^4J_{2,4} = 1.4$ Hz, C(2)-H, 2H), 5.11 (dd,

Dibenzyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-bis--2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (7b)

A neat mixture of pure diene **1b**, **1c** or **1d** (2 equiv) and maleimide **6** (1 equiv) was vigorously stirred at 140°C for 6-8h. The oily mixture was directly purified by column chromatography. The reaction of **6** and diene **1a**, giving the cycloadduct **7a**, has been described previously.^{11d}

General Procedure for the Diels-Alder reaction with bis-maleimide 6

1H), 1.52 (tt, $^3J_{\text{H,H}} = 7.2$ Hz and $^3J_{\text{H,H}} = 7.3$ Hz, C(3)-CH₂CH₂, NCH₂CH₂ and CH₂CH₂OH, 6H), 1.4-1.33 (m, N(CH₂)₂CH₂, 2H), 1.32 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.31 (t, $^3J_{\text{H,H}} = 7.1$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 3H), 1.27-1.23 (m, CH₂(CH₂)₂OH and CH₂CH₂OH, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 177.0 (s, C=O), 176.2 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 4.3$ Hz, C=O), 144.8 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 12.8$ Hz, C(3)), 114.0 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.7$ Hz, C(2)), 63.0 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.7$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 62.3 (s, CH₂OH), 61.9 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 6.9$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 42.5 (d, $^2J_{\text{C,P}} = 10.2$ Hz, C(5)), 41.2 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 2.9$ Hz, C(6)), 38.5 (s, NCH₂), 37.0 (s, C(4)), 33.9 (d, $^1J_{\text{C,P}} = 148.4$ Hz, C(1)), 32.5 (s, NCH₂CH₂ or CH₂CH₂OH), 31.6 (s, C(3)-CH₂CH₂ or C(4)CH₂CH₂), 27.5 (s, NCH₂CH₂ or CH₂CH₂OH), 26.3 (s, C(3)-CH₂CH₂ or C(4)-CH₂CH₂), 26.00 (s, C(4)-CH₂), 25.2 (s, N(CH₂)₂CH₂ or CH₂(CH₂)₂OH), 23.7 (s, N(CH₂)₂CH₂ or CH₂(CH₂)₂OH or C(4)), 23.7 (s, C(4) or N(CH₂)₂CH₂ or CH₂(CH₂)₂OH), 16.5 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.3$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4 (d, $^3J_{\text{C,P}} = 6.4$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 27.03. IR (ν, cm⁻¹) : 3800-3000 (large band, w, OH), 3000-2800 (large band, m), 1776 (w, C=O), 1699 (s, C=O), 1439 (m), 1402 (m), 1369 (m), 1346 (m), 1238 (m, P=O), 1163 (m), 1051 (s), 1028 (s, P-O), 959 (s, P-O), 794 (m), 721 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₂₂H₃₆NO₆PNa: 464.2178, Found: 464.2197 (100); [M+H]: 442.2416 (29).

N,N-Hexamethylene-bis-maleimide **6** (98.4 mg, 0.356 mmol) and diene **1c** (145.2 mg, 0.711 mmol) yielded the title compound as a yellow oil (83.62 mg, 34 %), after column chromatography [silica gel: CH₃CN then CH₃CN + methanol gradient (1-10%)]. Rf [silica gel, CH₃CN + 10% MeOH] = 0.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.64 (t, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, C(2)-H, 2H), 4.23-4.13 (m PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 4.13-4.10 (m PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.44 (t, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, NCH₂, 4H), 3.32 (ddd, ³J_{6,p} = 16.2 Hz, ³J_{5,6} = 9.1 Hz and ³J_{1,6} = 6.0 Hz, C(6)-H, 2H), 3.12 (td, ³J_{4',5} = 8.7 Hz and ³J_{4,5} = 3.0 Hz, C(5)-H, 2H), 2.87 (dt, ¹J_{1,p} = 23.6 Hz and ³J_{1,6} = 5.3 Hz, C(1)-H, 2H), 2.64 (dd, ²J_{4,4'} = 15.9 Hz and ³J_{4,H} = 2.3 Hz, C(4)-H, 2H), 2.25 (dd, ²J_{4,4'} = 15.6 Hz and ³J_{4,H} = 8.7 Hz, C(4)-H', 2H), 1.79 (s, CH₃, 3H), 1.52 (tt, ³J_{H,H} = 5.5 Hz and ³J_{H,H} = 4.7 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.32 (t, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H).

phosphonate-1,3-dione (7c)

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-bis-2H-isoindol-4-

905.3323 (100).
positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for C₅₀H₅₅N₂O₁₀P₂: 905.3332, Found: 905.3323 (100).
³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 27.42. IR (ν, cm⁻¹): 1776 (w, C=O), 1699 (s, C=O), 1498 (w), 1438 (w), 1402 (m), 1265 (m, P=O), 1151 (w), 1036 (s, P-O), 1024 (s), 997 (s, P-O), 906 (s), 725 (s), 702 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for C₅₀H₅₅N₂O₁₀P₂: 905.3332, Found: 905.3323 (100).
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.64 (t, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, C(2)-H, 2H), 4.23-4.13 (m PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 4.13-4.10 (m PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.44 (t, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, NCH₂, 4H), 3.32 (ddd, ³J_{6,p} = 16.2 Hz, ³J_{5,6} = 9.1 Hz and ³J_{1,6} = 6.0 Hz, C(6)-H, 2H), 3.12 (td, ³J_{4',5} = 8.7 Hz and ³J_{4,5} = 3.0 Hz, C(5)-H, 2H), 2.87 (dt, ¹J_{1,p} = 23.6 Hz and ³J_{1,6} = 5.3 Hz, C(1)-H, 2H), 2.64 (dd, ²J_{4,4'} = 15.9 Hz and ³J_{4,H} = 2.3 Hz, C(4)-H, 2H), 2.25 (dd, ²J_{4,4'} = 15.6 Hz and ³J_{4',H} = 8.7 Hz, C(4)-H', 2H), 1.79 (s, CH₃, 3H), 1.52 (tt, ³J_{H,H} = 5.5 Hz and ³J_{H,H} = 4.7 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.32 (t, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H).

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

²J_{H,p} = 11.8 Hz and ²J_{H,H} = 7.6 Hz, CH₂Ph, 2H), 5.07 (dd, ²J = 11.8 Hz and ²J = 9.5 Hz, CH₂Ph, 2H), 4.98 (dd, ²J_{H,p} = 11.7 Hz and ²J_{H,H} = 9.4 Hz, CH₂Ph, 2H), 4.89 (dd, ²J_{H,p} = 11.8 Hz and ²J_{H,H} = 7.9 Hz, CH₂Ph, 2H), 3.41 (dddd, ³J_{6,p} = 15.6 Hz, ³J_{5,6} = 9.3 Hz, ³J_{1,6} = 6.0 Hz and ⁴J_{4,6} = 1.2 Hz, C(6)-H, 2H), 3.36 (dt, ³J_{H,H} = 7.3 Hz and ³J_{H,H} = 3.7 Hz, NCH₂, 4H), 3.10 (ddd, ³J_{4',5} = ³J_{5,6} = 9.0 Hz and ⁴J_{5,p} = 3.5 Hz, C(5)-H, 2H), 2.91 (dt, ²J_{1,p} = 23.2 Hz, ³J_{1,2} = ³J_{1,6} = 5.2 Hz, C(1)-H, 2H), 2.69 (ddd, ²J_{4,4'} = 15.7 Hz and ³J_{4,5} = ³J_{3,4} = ⁵J_{4,p} = 3.5 Hz, C(4)-H, 2H), 2.23-2.17 (m, C(4)-H', 2H), 1.45 (tt, ³J_{H,H} = 6.2 Hz and ³J_{H,H} = 6.1 Hz, NCH₂CH₂, 4H), 1.19-1.16 (m, N(CH₂)₂CH₂, 4H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 179.0 (s, C=O), 176.5 (d, ³J_{C,p} = 4.4 Hz, C=O), 136.6 (d, ³J_{C,p} = 5.8 Hz, Cq(Ph)), 136.3 (d, ³J_{C,p} = 6.0 Hz, Cq(Ph)), 130.5 (d, ³J_{3,p} = 13.1 Hz, C(3)), 128.6 (s, CH(Ph)), 128.4 (d, ⁴J_{C,p} = 2.3 Hz, CH(Ph)), 128.3 (s, CH(Ph)), 128.2 (s, CH(Ph)), 124.7 (d, ²J_{2,p} = 6.8 Hz, C(2)), 68.6 (d, ²J_{C,p} = 6.0 Hz, CH₂Ph), 67.5 (d, ²J_{C,p} = 6.8 Hz, CH₂Ph), 40.8 (d, ²J_{6,p} = 3.4 Hz, C(6)), 39.1 (d, ³J_{5,p} = 11.1 Hz, C(5)), 38.9 (s, NCH₂), 34.5 (d, ¹J_{1,p} = 148.7 Hz, C(1)), 27.4 (s, NCH₂CH₂), 26.3 (s, N(CH₂)₂CH₂), 23.4 (s, C(4)). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 27.42. IR (ν, cm⁻¹): 1776 (w, C=O), 1699 (s, C=O), 1498 (w), 1438 (w), 1402 (m), 1265 (m, P=O), 1151 (w), 1036 (s, P-O), 1024 (s), 997 (s, P-O), 906 (s), 725 (s), 702 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+H]: Calcd for C₅₀H₅₅N₂O₁₀P₂: 905.3332, Found: 905.3323 (100).

Diethyl (1, 1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-2-(hexyl)-bis-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (7c)

N,N-Hexamethylene-bis-maleimide **6** (98.4 mg, 0.356 mmol) and diene **1c** (145.2 mg, 0.711 mmol) yielded the title compound as a yellow oil (83.62 mg, 34 %), after column chromatography [silica gel: CH₃CN then CH₃CN + methanol gradient (1-10%)]. Rf [silica gel, CH₃CN + 10% MeOH] = 0.2. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.64 (t, ³J_{1,2} = 6.4 Hz, C(2)-H, 2H), 4.23-4.13 (m PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 4.13-4.10 (m PO(OCH₂CH₃)₂, 4H), 3.44 (t, ³J_{H,H} = 6.4 Hz, NCH₂, 4H), 3.32 (ddd, ³J_{6,p} = 16.2 Hz, ³J_{5,6} = 9.1 Hz and ³J_{1,6} = 6.0 Hz, C(6)-H, 2H), 3.12 (td, ³J_{4',5} = ³J_{5,6} = 8.7 Hz and ³J_{4,5} = 3.0 Hz, C(5)-H, 2H), 2.87 (dt, ¹J_{1,p} = 23.6 Hz and ³J_{1,6} = 5.3 Hz, C(1)-H, 2H), 2.64 (dd, ²J_{4,4'} = 15.9 Hz and ³J_{4,H} = 2.3 Hz, C(4)-H, 2H), 2.25 (dd, ²J_{4,4'} = 15.6 Hz and ³J_{4',H} = 8.7 Hz, C(4)-H', 2H), 1.79 (s, CH₃, 3H), 1.52 (tt, ³J_{H,H} = 5.5 Hz and ³J_{H,H} = 4.7 Hz, NCH₂CH₂, 2H), 1.32 (t, ³J_{H,H} = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂, 2H).

Reduction of the cycloadduct **3b** (215.0 mg, 0.439 mmol) yielded the title compound as a white powder (136.0 mg, 100 %). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ : 7.58-7.50 (m, CH(Ph), 3H), 7.42 (dd, ³J_{H,H} = 7.1 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, CH(Ph), 2H), 4.48 (dd, ²J_{4,4'} = 11.1 Hz and ³J_{3,4} = 5.6 Hz, C(4)-H, 1H), 4.05 (d, ¹J_{1,P} = 10.3 Hz, C(1)-H, 1H), 3.27 (td, ²J_{4,4'} = ³J_{3,4} = 12.0 Hz and ³J_{3',4'} = 3.5 Hz, C(4)-H, 1H), 2.29-2.24 (m, C(3)-H, 2H), 2.11-1.97 (m, C(2)-H, 1H), 1.89-1.86 (m, C(2)-H', 1H). ¹³C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 154.8 (s, C=O), 152.9 (s, C=O), 132.8 (s, Cq(Ph)), 130.0 (s, CH(Ph)), 129.4 (s, CH(Ph)), 127.4 (s, CH(Ph)), 51.5 (d, ¹J_{1,P} = 146.4 Hz, C(1)), 45.4 (s, C(4)), 24.1 (s, C(2)), 20.26 (s, C(3)). ³¹P NMR (121 MHz, MeOD) δ : 19.46. IR (ν, cm⁻¹) : 3421-3061 (large band, m, OH), 2926 (m), 2839 (w), 1759 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1502 (m), 1416 (m), 1300 (m), 1151 (m, P=O), 1065 (w, P-O), 920 (w, P-O), 766 (m), 690 (s). MS (ESI, negative mode) m/z (%) [M-H]: 765.36 (14) [2M-H-Na], 620.76 (38) [2M-2H], 310.12, 280.13 (100) [M-H]; MS

yl-5-phosphonic acid (8)

Hexahydro-1,3-dioxo-2-phenyl-1H-[1,2,4]triazol-[1,2-a]pyridazin-5-

A mixture of dibenzyl phosphono-cycloadduct **3b**, **5b** or **7b** (1 equiv), Pd/C (10%, 0.1 equiv) and tetrahydrofuran (2 mL / 0.1 mmol) was stirred at room temperature overnight under one atmosphere of H₂. The reaction mixture was then filtered over a celite[®] pad and rinsed with a CH₂Cl₂/MeOH (1:1) solution (10 mL / 0.1 mmol). The solvent was removed under reduced pressure.

General procedure for the catalytic hydrogenation

Reduction of the cycloadduct **3b** (215.0 mg, 0.439 mmol) yielded the title compound as a white powder (136.0 mg, 100 %). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ : 7.58-7.50 (m, CH(Ph), 3H), 7.42 (dd, ³J_{H,H} = 7.1 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, CH(Ph), 2H), 4.48 (dd, ²J_{4,4'} = 11.1 Hz and ³J_{3,4} = 5.6 Hz, C(4)-H, 1H), 4.05 (d, ¹J_{1,P} = 10.3 Hz, C(1)-H, 1H), 3.27 (td, ²J_{4,4'} = ³J_{3,4} = 12.0 Hz and ³J_{3',4'} = 3.5 Hz, C(4)-H, 1H), 2.29-2.24 (m, C(3)-H, 2H), 2.11-1.97 (m, C(2)-H, 1H), 1.89-1.86 (m, C(2)-H', 1H). ¹³C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 154.8 (s, C=O), 152.9 (s, C=O), 132.8 (s, Cq(Ph)), 130.0 (s, CH(Ph)), 129.4 (s, CH(Ph)), 127.4 (s, CH(Ph)), 51.5 (d, ¹J_{1,P} = 146.4 Hz, C(1)), 45.4 (s, C(4)), 24.1 (s, C(2)), 20.26 (s, C(3)). ³¹P NMR (121 MHz, MeOD) δ : 19.46. IR (ν, cm⁻¹) : 3421-3061 (large band, m, OH), 2926 (m), 2839 (w), 1759 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1502 (m), 1416 (m), 1300 (m), 1151 (m, P=O), 1065 (w, P-O), 920 (w, P-O), 766 (m), 690 (s). MS (ESI, negative mode) m/z (%) [M+Na]: 793 (m), 723 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: 793 (m), 723 (s). Calcd for C₃₈H₅₈N₂O₁₀P₂Na: 787.3464, Found: 787.3448 (100); [M+H]: 765.36 (14).

23.8 (s, C(3)-CH₂CH₂ or C(4)-CH₂), 23.8 (s, C(4)-CH₂ or C(3)-CH₂CH₂), 16.5 (d, ³J_{C,P} = 6.5 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 16.4 (d, ³J_{C,P} = 6.8 Hz, PO(OCH₂CH₃)₂). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ : 26.87. IR (ν, cm⁻¹) : 3000-2800 (large band, w), 1771 (m, C=O), 1694 (s, C=O), 1437 (m), 1398 (m), 1366 (s), 1220 (m, P=O), 1163 (m), 1016 (s, P-O), 957 (s, P-O), 908 (s), 793 (m), 723 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₃₈H₅₈N₂O₁₀P₂Na: 787.3464, Found: 787.3448 (100); [M+H]: 765.36 (14).

General procedure for the catalytic hydrogenation

A mixture of dibenzyl phosphono-cycloadduct **3b**, **5b** or **7b** (1 equiv), Pd/C (10%, 0.1 equiv) and tetrahydrofuran (2 mL / 0.1 mmol) was stirred at room temperature overnight under one atmosphere of H₂. The reaction mixture was then filtered over a celite[®] pad and rinsed with a CH₂Cl₂/MeOH (1:1) solution (10 mL / 0.1 mmol). The solvent was removed under reduced pressure.

Hexahydro-1,3-dioxo-2-phenyl-1H-[1,2,4]triazol-[1,2-a]pyridazin-5-yl-5-phosphonic acid (8)

Reduction of the cycloadduct **3b** (215.0 mg, 0.439 mmol) yielded the title compound as a white powder (136.0 mg, 100 %). ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ : 7.58-7.50 (m, CH(Ph), 3H), 7.42 (dd, ³J_{H,H} = 7.1 Hz and ⁴J_{H,H} = 1.4 Hz, CH(Ph), 2H), 4.48 (dd, ²J_{4,4'} = 11.1 Hz and ³J_{3,4} = 5.6 Hz, C(4)-H, 1H), 4.05 (d, ¹J_{1,P} = 10.3 Hz, C(1)-H, 1H), 3.27 (td, ²J_{4,4'} = ³J_{3,4} = 12.0 Hz and ³J_{3',4'} = 3.5 Hz, C(4)-H, 1H), 2.29-2.24 (m, C(3)-H, 2H), 2.11-1.97 (m, C(2)-H, 1H), 1.89-1.86 (m, C(2)-H', 1H). ¹³C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 154.8 (s, C=O), 152.9 (s, C=O), 132.8 (s, Cq(Ph)), 130.0 (s, CH(Ph)), 129.4 (s, CH(Ph)), 127.4 (s, CH(Ph)), 51.5 (d, ¹J_{1,P} = 146.4 Hz, C(1)), 45.4 (s, C(4)), 24.1 (s, C(2)), 20.26 (s, C(3)). ³¹P NMR (121 MHz, MeOD) δ : 19.46. IR (ν, cm⁻¹) : 3421-3061 (large band, m, OH), 2926 (m), 2839 (w), 1759 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1502 (m), 1416 (m), 1300 (m), 1151 (m, P=O), 1065 (w, P-O), 920 (w, P-O), 766 (m), 690 (s). MS (ESI, negative mode) m/z (%) [M+Na]: 793 (m), 723 (s). HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: 793 (m), 723 (s). Calcd for C₃₈H₅₈N₂O₁₀P₂Na: 787.3464, Found: 787.3448 (100); [M+H]: 765.36 (14).

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di-)substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

(ESI, positive mode) m/z (%) = 333.98 (100) [M+Na], 311.96 (35) [M+H]. HRMS (MALDI-TOF, negative mode) m/z (%) [M-H]: Calcd: for C₁₂H₁₃N₃O₅P 310.0593, Found: 310.0595 (100).

Hexahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl-4-phosphonic acid (9)

Reduction of the cycloadduct **5b** (80.16 mg, 0,157 mmol) yielded the title compound as a colorless oil (52.24 mg, 100 %). ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ : 3.56 (t, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₂OH, 2H), 3.49 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, NCH₂, 2H), 3.48-3.44 (m, ³J_{5,6} = 7.7 Hz, C(6)-H, 1H), 3.09 (ddd, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = ³J_{4',5} = 7.3 Hz, C(5)-H, 1H), 2.31-2.31 (m, C(1)-H, 1H), 2.04-1.98 (m, C(2)-H or C(3)-H, 2H), 1.97-1.91 (m, C(3)-H or C(2)-H, 2H), 1.53-1.47 (m, CH₂CH₂OH, NCH₂CH₂, N(CH₂)₂CH₂ and CH₂(CH₂)₂OH, 8H), 1.39-1.30 (m, C(4)-H, 1H), 1.30-1.22 (m, C(4)-H', 1H). ¹³C NMR (125 MHz, MeOH d) δ : 181.3 (s, C=O), 181.1 (s, C=O), 62.8 (s, CH₂OH), 42.3 (d, ³J_{6,p} = 9.5 Hz, C(6)), 41.9 (s, C(5)), 39.5 (s, NCH₂), 33.4 (s, CH₂CH₂OH), 28.6 (s, NCH₂CH₂), 27.7 (s, N(CH₂)₂CH₂ or CH₂(CH₂)₂OH), 27.1 (d, ¹J_{1,p} = 164.0 Hz, C(1)), 26.4 (s, CH₂(CH₂)₂OH N(CH₂)₂CH₂), 26.0 (s, C(4)), 22.5 (s, C(3)), 21.8 (d, ²J_{2,p} = 13.6 Hz, C(2)). ³¹P NMR (121 MHz, MeOH d) δ : 27.02. IR (ν, cm⁻¹) : 3607-3148 (large band, m, OH), 2931 (m), 2866 (m), 1767 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1437 (m), 1405 (m), 1344 (m), 1250 (w), 1221 (w), 1163 (m, P=O), 1061 (w, P-O), 978 (w), 920 (w, P-O), 866 (w). MS (ESI, positive mode) m/z (%) = 688.82 (100) [2M+Na], 666.83 (23) [2M+H], 356.14 (45) [M+Na], 334.13 (17) [M+H] ; MS (ESI, negative mode) m/z (%) = 687.00 (100) [2M-H+Na], 665.11 (38) [2M], 332.13 (84) [M-H]. HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₄H₂₄NO₆PNa: 356.1239, Found: 356.1226 (97); [M+H]: 334.1404 (87); [M-H₂O] 316.1297 (100).

Hexahydro-2-(hexyl)-bis--2H-isoindol-4-phosphonic acid-1,3-dione (10)

Reduction of the cycloadduct **7b** (48.7 mg, 0,053 mmol) yielded the title compound as a colorless oil (28.9 mg, 100 %). ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ : 3.49 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, NCH₂, 4H), 3.46 (dt, ³J_{5,6} = 7.8 Hz and ³J_{4,5} = ³J_{4',5} = 3.9 Hz, C(5)-H, 2H), 3.09 (q, ³J_{5,6} = ³J_{1,6} = ³J_{6,p} = 7.3 Hz, C(6)-H, 2H), 2.15

Reduction of the cycloadduct **7b** (48.7 mg, 0,053 mmol) yielded the title compound as a colorless oil (28.9 mg, 100 %). ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ : 3.49 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, NCH₂, 4H), 3.46 (dt, ³J_{5,6} = 7.8 Hz and ³J_{4,5} = ³J_{4',5} = 3.9 Hz, C(5)-H, 2H), 3.09 (q, ³J_{5,6} = ³J_{1,6} = ³J_{6,p} = 7.3 Hz, C(6)-H, 2H), 2.15

Hexahydro-2-(hexyl)-bis--2H-isoindol-4-phosphonic acid-1,3-dione (10)

Reduction of the cycloadduct **5b** (80.16 mg, 0,157 mmol) yielded the title compound as a colorless oil (52.24 mg, 100 %). ¹H NMR (500MHz, D₂O) δ : 3.56 (t, ³J_{H,H} = 6.5 Hz, CH₂OH, 2H), 3.49 (t, ³J_{H,H} = 7.1 Hz, NCH₂, 2H), 3.48-3.44 (m, ³J_{5,6} = 7.7 Hz, C(6)-H, 1H), 3.09 (ddd, ³J_{5,6} = ³J_{4,5} = ³J_{4',5} = 7.3 Hz, C(5)-H, 1H), 2.31-2.31 (m, C(1)-H, 1H), 2.04-1.98 (m, C(2)-H or C(3)-H, 2H), 1.97-1.91 (m, C(3)-H or C(2)-H, 2H), 1.53-1.47 (m, CH₂CH₂OH, NCH₂CH₂, N(CH₂)₂CH₂ and CH₂(CH₂)₂OH, 8H), 1.39-1.30 (m, C(4)-H, 1H), 1.30-1.22 (m, C(4)-H', 1H). ¹³C NMR (125 MHz, MeOH d) δ : 181.3 (s, C=O), 181.1 (s, C=O), 62.8 (s, CH₂OH), 42.3 (d, ³J_{6,p} = 9.5 Hz, C(6)), 41.9 (s, C(5)), 39.5 (s, NCH₂), 33.4 (s, CH₂CH₂OH), 28.6 (s, NCH₂CH₂), 27.7 (s, N(CH₂)₂CH₂ or CH₂(CH₂)₂OH), 27.1 (d, ¹J_{1,p} = 164.0 Hz, C(1)), 26.4 (s, CH₂(CH₂)₂OH N(CH₂)₂CH₂), 26.0 (s, C(4)), 22.5 (s, C(3)), 21.8 (d, ²J_{2,p} = 13.6 Hz, C(2)). ³¹P NMR (121 MHz, MeOH d) δ : 27.02. IR (ν, cm⁻¹) : 3607-3148 (large band, m, OH), 2931 (m), 2866 (m), 1767 (m, C=O), 1693 (s, C=O), 1437 (m), 1405 (m), 1344 (m), 1250 (w), 1221 (w), 1163 (m, P=O), 1061 (w, P-O), 978 (w), 920 (w, P-O), 866 (w). MS (ESI, positive mode) m/z (%) = 688.82 (100) [2M+Na], 666.83 (23) [2M+H], 356.14 (45) [M+Na], 334.13 (17) [M+H] ; MS (ESI, negative mode) m/z (%) = 687.00 (100) [2M-H+Na], 665.11 (38) [2M], 332.13 (84) [M-H]. HRMS (MALDI-TOF, positive mode) m/z (%) [M+Na]: Calcd for C₁₄H₂₄NO₆PNa: 356.1239, Found: 356.1226 (97); [M+H]: 334.1404 (87); [M-H₂O] 316.1297 (100).

Hexahydro-2-(6-hydroxyhexyl)-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl-4-phosphonic acid (9)

(ESI, positive mode) m/z (%) = 333.98 (100) [M+Na], 311.96 (35) [M+H]. HRMS (MALDI-TOF, negative mode) m/z (%) [M-H]: Calcd: for C₁₂H₁₃N₃O₅P 310.0593, Found: 310.0595 (100).

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di-)substitués, vers des diènes phosphonés déprotégés

(ddt, $^2J_{1,p} = 23.7$ Hz, $^3J_{1,6} = 13.3$ Hz and $^3J_{1,2} = 4.4$ Hz, C(1)-H, 2H), 2.02 (tt, $^3J_{H,H} = 6.2$ Hz and $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, NCH_2CH_2 , 4H), 1.98 (ddt, $^3J_{2,p} = 13.6$ Hz and $^3J_{1,2} = 4.6$ Hz, C(2)-H, 2H), 1.55-1.50 (m, C(3)-H, 2H), 1.50-1.44 (m, C(4)-H, 2H), 1.40-1.31 (m, C(4)-H', 2H), 1.30-1.26 (m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 181.9 (s, C=O), 181.6 (s, C=O), 42.6 (d, $^2J_{6,p} = 11.6$ Hz, C(6)), 42.4 (s, C(5)), 39.3 (s, NCH_2), 28.1 (s, NCH_2CH_2), 27.6 (d, $^1J_{1,p} = 138.9$ Hz, C(1)), 27.1 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 26.2 (d, $^3J_{3,p} = 4.3$ Hz; C(3)), 23.0 (s, C(4)), 22.00 (d, $^2J_{2,p} = 12.8$ Hz, C(2)). ^{31}P NMR (121 MHz, MeOD) δ : 24.62. IR (ν , cm^{-1}): 3545-3231 (large band, m, OH), 2933 (m), 2862 (w), 1769 (m, C=O), 1697 (s, C=O), 1441 (m), 1404 (m), 1342 (m), 1161 (m, P=O), 1061 (m, P-O), 912 (m, P-O), 868 (w). MS (ESI, negative mode) m/z (%) = 547.10 (100) [M-H], 529.12 (15) [M-H₂O]. HRMS (MALDI-TOF negative mode) m/z (%) [M-H] Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2$: 547.1610, Found: 547.1620 (100); [M-H-HPO(OH)₂]: 465.1773 (14).

Computational details

Calculations have been performed using the Jaguar 7.5 pseudospectral program package.²⁸ All species have been fully optimized. Geometry optimization was carried out using the well established B3LYP hybrid density functional²⁹ as implemented in Jaguar with the standard split valence polarized 6-31G** basis.³⁰

Energies were obtained by single point energy calculations at the B3LYP-D level of theory (thus including an approximation correction for dispersion³¹) using the larger 6-31+G** basis, using ORCA package.³² Solvation effects were estimated using the conductor-like screening model (COSMO) as implemented in ORCA, using the parameters appropriate for THF.

Crystal data

3d was crystallized from diethyl ether. Crystal dimensions 0.27x0.12x0.08 (colourless), monoclinic Cc, $a = 8.03210(17)\text{\AA}$, $b = 47.3353(8)\text{\AA}$, $c = 32.9636(9)\text{\AA}$, $\beta = 96.786(2)^\circ$, $V = 12445.0(5)\text{\AA}^3$, $Z = 24$, $Z' = 6$, $\rho_{\text{calc}} = 1.343\text{ g cm}^{-3}$, $2\theta = 50.48^\circ$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.169\text{ cm}^{-1}$, Rigaku Ultra X 18

3d was crystallized from diethyl ether. Crystal dimensions 0.27x0.12x0.08 (colourless), monoclinic Cc, $a = 8.03210(17)\text{\AA}$, $b = 47.3353(8)\text{\AA}$, $c = 32.9636(9)\text{\AA}$, $\beta = 96.786(2)^\circ$, $V = 12445.0(5)\text{\AA}^3$, $Z = 24$, $Z' = 6$, $\rho_{\text{calc}} = 1.343\text{ g cm}^{-3}$, $2\theta = 50.48^\circ$, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.169\text{ cm}^{-1}$, Rigaku Ultra X 18

Crystal data

Calculations have been performed using the Jaguar 7.5 pseudospectral program package.²⁸ All species have been fully optimized. Geometry optimization was carried out using the well established B3LYP hybrid density functional²⁹ as implemented in Jaguar with the standard split valence polarized 6-31G** basis.³⁰ Energies were obtained by single point energy calculations at the B3LYP-D level of theory (thus including an approximation correction for dispersion³¹) using the larger 6-31+G** basis, using ORCA package.³² Solvation effects were estimated using the conductor-like screening model (COSMO) as implemented in ORCA, using the parameters appropriate for THF.

Computational details

(ddt, $^2J_{1,p} = 23.7$ Hz, $^3J_{1,6} = 13.3$ Hz and $^3J_{1,2} = 4.4$ Hz, C(1)-H, 2H), 2.02 (tt, $^3J_{H,H} = 6.2$ Hz and $^3J_{H,H} = 6.3$ Hz, NCH_2CH_2 , 4H), 1.98 (ddt, $^3J_{2,p} = 13.6$ Hz and $^3J_{1,2} = 4.6$ Hz, C(2)-H, 2H), 1.55-1.50 (m, C(3)-H, 2H), 1.50-1.44 (m, C(4)-H, 2H), 1.40-1.31 (m, C(4)-H', 2H), 1.30-1.26 (m, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$, 4H). ^{13}C NMR (125 MHz, MeOD) δ : 181.9 (s, C=O), 181.6 (s, C=O), 42.6 (d, $^2J_{6,p} = 11.6$ Hz, C(6)), 42.4 (s, C(5)), 39.3 (s, NCH_2), 28.1 (s, NCH_2CH_2), 27.6 (d, $^1J_{1,p} = 138.9$ Hz, C(1)), 27.1 (s, $\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2$), 26.2 (d, $^3J_{3,p} = 4.3$ Hz; C(3)), 23.0 (s, C(4)), 22.00 (d, $^2J_{2,p} = 12.8$ Hz, C(2)). ^{31}P NMR (121 MHz, MeOD) δ : 24.62. IR (ν , cm^{-1}): 3545-3231 (large band, m, OH), 2933 (m), 2862 (w), 1769 (m, C=O), 1697 (s, C=O), 1441 (m), 1404 (m), 1342 (m), 1161 (m, P=O), 1061 (m, P-O), 912 (m, P-O), 868 (w). MS (ESI, negative mode) m/z (%) = 547.10 (100) [M-H], 529.12 (15) [M-H₂O]. HRMS (MALDI-TOF negative mode) m/z (%) [M-H] Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{P}_2$: 547.1610, Found: 547.1620 (100); [M-H-HPO(OH)₂]: 465.1773 (14).

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di-)substitués, vers des diènes phosphonés déprotégéables

rotating anode, Zr filter, Mar345 image plate, T= 150K, 35522 measured reflections, 20068 unique. Data (224 images $\Delta\phi = 0.7^\circ$) were integrated with the crysals software and corrected for absorption by SADABS. The structure was twinned (180° rotation around the c^*) and was refined accordingly (twin fraction 68/32%).

The structure was solved by direct methods (SHELXS) and refined by full-matrix least squares on $|F^2|$ (SHELXL).³³ Non-hydrogen atoms were anisotropically refined and the hydrogen atoms were placed on calculated positions with temperature factors fixed at 1.2 times U_{eq} of the parent atoms and 1.5 times U_{eq} for methyl groups, $R_1 = 0.0554$ (for 16375 with $I > 2\sigma(I)$), $\omega R_2 = 0.1093$, ωR_2 (all data) = 0.1195, max./min. residual electron density 0.367/-0.295 eÅ⁻³.

Acknowledgments

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S.–FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009 and the Project FRFC N°2.4502.05. RR and JMB are Chercheurs Qualifié of the F.R.S.–FNRS.

References

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffres romains pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

- [I] Pudowik, A.N.; Schergina, N.I. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1957**, 27, 2750-2753.
- [II] Davies, H.M.L.; Houglan, P.W.; Cantrell, W.R. *Syn. Commun.* **1992**, 22, 7, 971-978.
- [III] Hartmann, A.; Welter, W.; Regitz, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1825-1828.
- [IV] Peiffer G. et al. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C: Sciences Chimiques* **1969**, 268, 358–360.

- [I] Pudowik, A.N.; Schergina, N.I. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1957**, 27, 2750-2753.
- [II] Davies, H.M.L.; Houglan, P.W.; Cantrell, W.R. *Syn. Commun.* **1992**, 22, 7, 971-978.
- [III] Hartmann, A.; Welter, W.; Regitz, M. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 1825-1828.
- [IV] Peiffer G. et al. *Comptes Rendus des Séances de l'Académie des Sciences, Série C: Sciences Chimiques* **1969**, 268, 358–360.

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffres romains pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

References

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S.–FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009 and the Project FRFC N°2.4502.05. RR and JMB are Chercheurs Qualifié of the F.R.S.–FNRS.

Acknowledgments

The structure was solved by direct methods (SHELXS) and refined by full-matrix least squares on $|F^2|$ (SHELXL).³³ Non-hydrogen atoms were anisotropically refined and the hydrogen atoms were placed on calculated positions with temperature factors fixed at 1.2 times U_{eq} of the parent atoms and 1.5 times U_{eq} for methyl groups, $R_1 = 0.0554$ (for 16375 with $I > 2\sigma(I)$), $\omega R_2 = 0.1093$, ωR_2 (all data) = 0.1195, max./min. residual electron density 0.367/-0.295 eÅ⁻³.

The structure was twinned (180° rotation around the c^*) and was refined accordingly (twin fraction 68/32%).

Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di-)substitués, vers des diènes phosphonés déprotégéables

- Chapitre VIII – Extension de la méthodologie de synthèse : préparation de diènes 1-phosphonés 3-(4-di)-substitués, vers des diènes phosphonés déprotégeables
-
- [V] Yagudeev, T.A.; Kushembaev, R.K.; Nurgalieva, A.N.; Zhumagaliev, S.; Dzhakiyaev, G.M.; Godovikov, N.N. *J. Gen. Chem. USSR* **1980**, 50, 10, 2236-2238 and 1804-1807.
- [VI] Cockburn, N.; Karimi, E.; Tam W. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 15, 5762-5765.
- [VII] Yatsumonji, Y., Ogata, A.; Tsubouchi, A.; Takeda, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2265-2267.
- [VIII](a) Genêt, J.P.; Balabane, M.; Baekvall, J.E.; Nyström, J.E. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 27, 2745-2748. (b) Oroshnikallory, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 4608-4611.
- [IX] Oshi, M.; Shirakawa, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2146-2147.
- [1] Anisimow, Kolobowa Izvestiya Akademii SSSR, Seriya Khimicheskaya **1956**, 943-945.
- [2] Ryabov, B.V.; Ionin, B.I.; Petrov A.A. *J. Gen. Chem. USSR* **1988**, 58, 5, 969-983.
- [3] Welter, W.; Hartmann, A.; Regitz, M. *Chem. Ber.* **1978**, 111, 9, 3068-3085.
- [4] Wang, C.; Pan, Y.; Yang, D. *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 7, 1705-1709.
- [5] (a) Axelrad, G.; Laosooksathit, S.; Engel, R. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 5200. (b) Axelrad, G.; Laosooksathit, S.; Engel, R. *Synth. Commun.* **1980**, 10, 12, 933-937.
- [6] Åkermarck, B.; Nystroem, J.-E.; Rein, T.; Baekvall, J.-E.; Helquist, P.; Aslanian, R. *Tetrahedron. Letters* **1984**, 25, 50, 5719-5722.
- [7] Han, L.-B.; Ono, Y.; Yazawa, H. *Org. Letters* **2005**, 7, 14, 2909-2911.
- [8] Han, L.-B.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6, 1571-1572.
- [9] Azab, A.A.; Al Aziz Quntar, A., Abed, T.; Srebnik, M. *Heterocycles* **2010**, 82, 1, 417-429.
- [10] Zgani, I.; Menut, C.; Seman, M.; Gallois, V.; Laffont, V.; Liautard, J.; Liautard, J-P.; Criton, M.; Montero, J-L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 4600-4612.
- [11] (a) Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Herent, M-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140-5144. (b) Monbaliu, J.-C.; Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. in *Target in Heterocyclic Systems (THS)* (Eds:

- Attonasi, O. A.; Spinelli, D.), **2010**, 14, 49-79. (c) Villemain, E.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2012**, 44, 1923-1927. (d) Villemain, E.; Herent, M.-F.; Marchand-Brynaert, J. *Eur. J. Org. Chem.*, submitted.
- [12] (a) Greene, T.W.; *Protecting groups in organic synthesis*, J. Wiley&Sons, New York **1980**. (b) Eckstein, F.; Protection of Phosphoric and Related Acid (Chapter 6) in *Protective groups*, Mc Omie, J. F. W.; Plenum Press, New York and London, **1973**, p. 217-234. (c) Kocienski, F.J.; *Protecting groups*, 3rd edition, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2005**.
- [13] Mc Kenna, C.E.; Higa, M.T.; Cheung, N.H.; Mc Kenna, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 155.
- [14] Goldstein, J. A.; McKenna, C. E.; Westheimer F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7327-7332.
- [15] (a) Rammier, D.H.; Yengoyan, L.; Paul, A.V.; Bax, P.C. *Biochem.* **1967**, 6, 6, 1828-1837. (b) Kamber, M.; Just, G. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 823-827. (c) Guibé, F. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2967-3042.
- [16] (a) Eckstein, F.; Ritzk, I. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, 79, 695. (b) Letsinger, R.L.; Lunsford, W.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 3655.
- [17] (a) Chao, H.-G.; Bernatowicz, M.S.; Reiss, P.D.; Matsueda, G.R. *J. Org Chem.* **1994**, 59, 6687. (b) Sawabe, A.; Filla, S.A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 50, 7685-7686.
- [18] (a) Atherton, F.A.; Openshaw, H.T.; Todd, A.R. *J. Chem. Soc.* **1945**, 382. (b) Todd, A.R. *Angew. Chem.* **1948**, 60A, 69-70.
- [19] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J. *Synthesis* **2009**, 11, 1876-1880.
- [20] Saady, L.; Lebeau, C.; Mioskowski, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 29, 5183-5186.
- [21] Monbaliu, J.-C.; Marchand-Brynaert, J.; Tinant, B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 16, 5478-5486.
- [22] (a) Wadsworth, W.S.; Emmons, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 1733-1738. (b) Huller, T.L. *Tetrahedron Lett.* **1967** 49, 4921-4923. (c) Rambaud, M.; del Vecchio, A.; Villieras, J. *Syn. Com.* **1984**, 14, 9, 833-841.
- [23] (a) Hormi, O.E.O.; Pajunen, E.O.; Avall, A.-K.C.; Pennanen, P. *Synt. Commun* **1990**, 20, 12, 1865-1867. (b) Petrov, K.A. Chazov, V.A.; Agafonov S.V. *Uspekhi Khimii* **1982**, 51, 412-437.

- [24] Page, P.C.B.; McKenzie, M.J.; Gallagher, J.A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3704-3708.
- [25] Keller, K.A.; Guo, J.; Punna, S.; Finn, M.G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1181-1184.
- [26] Cheronis, J.C.; Whalley, E.T.; Nguyen, K.T.; Eubanks, E.D.; Allen, L.G.; Duggan, M.J.; Loy, S.D.; Bohnan, K.A.; Blodgett, J.K. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1563-1572.
- [27] Griffin, C. E.; Daniewski, W. M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691.
- [28] Jaguar, version 7.5, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2008.
- [29] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652. (b) Francel, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3654.
- [30] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257-2261.
- [31] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787-1799.
- [32] F. Neese, *ORCA, An Ab initio, DFT, and Semiempirical Electronic Structure Package*, version 2.7.0, Universität Boon, Germany, 2010.
- [33] Sheldrick, G.M.; *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112-122.

Supplementary Material

NMR spectra of compounds **1b-e**, **3b-d**, **5b-d**, **7b-d** and **8-10** and crystal data are given as Supplementary Information.

NMR spectra of compounds **1b-e**, **3b-d**, **5b-d**, **7b-d** and **8-10** and crystal data are given as Supplementary Information.

Supplementary Material

- [33] Sheldrick, G.M.; *Acta Cryst.* **2008**, A64, 112-122.
- [32] F. Neese, *ORCA, An Ab initio, DFT, and Semiempirical Electronic Structure Package*, version 2.7.0, Universität Boon, Germany, 2010.
- [31] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, 27, 1787-1799.
- [30] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, 2257-2261.
- [29] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652. (b) Francel, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, 77, 3654.
- [28] Jaguar, version 7.5, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2008.
- [27] Griffin, C. E.; Daniewski, W. M. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1691.
- [26] Cheronis, J.C.; Whalley, E.T.; Nguyen, K.T.; Eubanks, E.D.; Allen, L.G.; Duggan, M.J.; Loy, S.D.; Bohnan, K.A.; Blodgett, J.K. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 1563-1572.
- [25] Keller, K.A.; Guo, J.; Punna, S.; Finn, M.G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1181-1184.
- [24] Page, P.C.B.; McKenzie, M.J.; Gallagher, J.A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3704-3708.

PARTIE III

APPLICATIONS, MATERIAUX

APPLICATIONS, MATERIAUX

PARTIE III

CHAPITRE IX

ANALYSE PLUS APPROFONDIE
DES COMPLEXES DE COORDINATION
ENTRE L'EUROPIUM(III)
ET LES LIGANDS PHOSPHONES
CCNPh ET CCNPyr

ANALYSE PLUS APPROFONDIE
DES COMPLEXES DE COORDINATION
ENTRE L'EUROPIUM(III)
ET LES LIGANDS PHOSPHONES
CCNPh ET CCNPyr

CHAPITRE IX

IX.1 Avant Propos

Les complexes de coordination entre métaux divalents ou trivalents et groupement acide phosphonique sont particulièrement bien décrits et exemplifiés dans la littérature. ^[1] Seuls quelques exemples de complexes entre métaux divalents et trivalents et groupement ester phosphonique ont été étudiés. ^[5,6] Dans le but de préparer des matériaux hybrides, des complexes de coordination entre deux ligands « demi-cage » comportant un ester phosphonique et un métal trivalent ont été préalablement préparés et étudiés plus en détails à l'aide de différentes méthodes analytiques. Les groupements chélatant du ligand ainsi que le nombre de coordination autour du cation métallique pourraient être déterminés à l'état solide par spectroscopie FT-IR, ou en solution par RMN du ³¹P ou par photoluminescence (en mode émission).

IX.2 Principaux thèmes abordés dans la publication

IX.2.1 Choix du substrat

Parmi les molécules phosphonées précédemment synthétisées, deux d'entre elles ont été sélectionnées pour être des ligands d'un cation métallique: l'atome d'azote du motif imide est substitué par un groupement arylique (phényle ou pyrényle) dans le but de comparer les propriétés photophysiques des deux complexes ainsi formés (**Figure IX.1**). Ces molécules notées CCNPh (*cf.* publication **partie IX.3**) et CCNPyr (*cf.* autres résultats **partie IX.4**) seront appelées substrats (S) car le cation métallique peut posséder d'autres ligands, comme des molécules de solvant ou des contre-ions, pour compléter sa première sphère de coordination.

IX.1 Avant Propos

Les complexes de coordination entre métaux divalents ou trivalents et groupement acide phosphonique sont particulièrement bien décrits et exemplifiés dans la littérature. ^[1] Seuls quelques exemples de complexes entre métaux divalents et trivalents et groupement ester phosphonique ont été étudiés. ^[5,6] Dans le but de préparer des matériaux hybrides, des complexes de coordination entre deux ligands « demi-cage » comportant un ester phosphonique et un métal trivalent ont été préalablement préparés et étudiés plus en détails à l'aide de différentes méthodes analytiques. Les groupements chélatant du ligand ainsi que le nombre de coordination autour du cation métallique pourraient être déterminés à l'état solide par spectroscopie FT-IR, ou en solution par RMN du ³¹P ou par photoluminescence (en mode émission).

IX.2 Principaux thèmes abordés dans la publication

IX.2.1 Choix du substrat

Parmi les molécules phosphonées précédemment synthétisées, deux d'entre elles ont été sélectionnées pour être des ligands d'un cation métallique: l'atome d'azote du motif imide est substitué par un groupement arylique (phényle ou pyrényle) dans le but de comparer les propriétés photophysiques des deux complexes ainsi formés (**Figure IX.1**). Ces molécules notées CCNPh (*cf.* publication **partie IX.3**) et CCNPyr (*cf.* autres résultats **partie IX.4**) seront appelées substrats (S) car le cation métallique peut posséder d'autres ligands, comme des molécules de solvant ou des contre-ions, pour compléter sa première sphère de coordination.

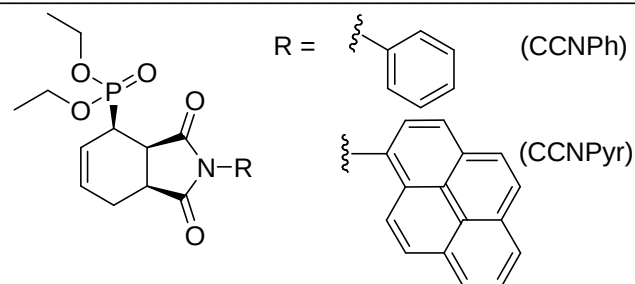


Figure IX.1 Molécules CCNPh et CCNPyr sélectionnées pour être substrats d'un métal trivalent.

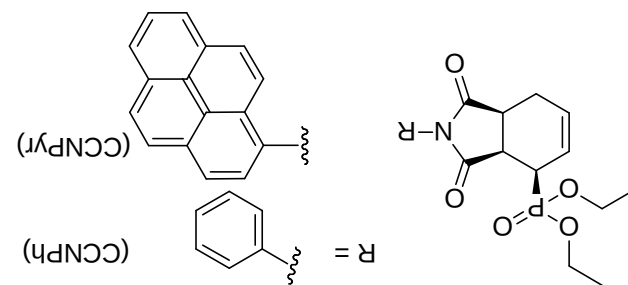
IX.2.2 Choix du cation métallique

Selon la littérature, après coordination d'un groupement ester phosphonique avec un cation Ln^{3+} approprié, le pic du phosphore en ^{31}P RMN est shifté. [6] Ce shift en ^{31}P RMN pourrait être utilisé pour déterminer le nombre de coordination autour du cation métallique Ln^{3+} . La modification de la photoluminescence en solution pourrait aussi permettre de confirmer ce dernier résultat par un second titrage. Le cation métallique sélectionné doit donc présenter en RMN ^{31}P de larges shifts et une bonne résolution des spectres acquis ainsi que des propriétés de photoluminescence intéressantes. Dans la famille des lanthanides, l'euprium (III) a été sélectionné car ces complexes présentent des spectres de photoluminescence avec des bandes fines correspondant aux transitions $^5\text{D}_j$ - $^7\text{F}_n$ avec de fortes intensités de luminescence et une longue durée d'émission. De plus la longueur d'onde d'excitation, pour obtenir des spectres d'émission, est élevée permettant d'éviter un bruit de fond en fluorescence. Ces complexes d'Eu(III) sont généralement stables chimiquement et photochimiquement. De plus les complexes d'Eu $^{3+}$ après coordination avec le substrat, possédant des fonctions de type base de Lewis, présentent de grands shifts en RMN ^1H .

Selon la littérature, après coordination d'un groupement ester phosphonique avec un cation Ln^{3+} approprié, le pic du phosphore en ^{31}P RMN est shifté. [6] Ce shift en ^{31}P RMN pourrait être utilisé pour déterminer le nombre de coordination autour du cation métallique Ln^{3+} . La modification de la photoluminescence en solution pourrait aussi permettre de confirmer ce dernier résultat par un second titrage. Le cation métallique sélectionné doit donc présenter en RMN ^{31}P de larges shifts et une bonne résolution des spectres acquis ainsi que des propriétés de photoluminescence intéressantes. Dans la famille des lanthanides, l'euprium (III) a été sélectionné car ces complexes présentent des spectres de photoluminescence avec des bandes fines correspondant aux transitions $^5\text{D}_j$ - $^7\text{F}_n$ avec de fortes intensités de luminescence et une longue durée d'émission. De plus la longueur d'onde d'excitation, pour obtenir des spectres d'émission, est élevée permettant d'éviter un bruit de fond en fluorescence. Ces complexes d'Eu(III) sont généralement stables chimiquement et photochimiquement. De plus les complexes d'Eu $^{3+}$ après coordination avec le substrat, possédant des fonctions de type base de Lewis, présentent de grands shifts en RMN ^1H .

IX.2.2 Choix du cation métallique

Figure IX.1 Molécules CCNPh et CCNPyr sélectionnées pour être substrats d'un métal trivalent.



IX.2.3 Introduction: les complexes d'Eu(III) comme réactifs de shift en RMN et théorie LIS (Lanthanide Induced Shift)

Il existe trois grands types de réactifs de shift pour la RMN: les solvants aromatiques, les composés diamagnétiques et les composés paramagnétiques. Les solvants aromatiques induisent des shifts faibles (de l'ordre de grandeur de 0.1 à 0.5 ppm) comparés au même échantillon préparé avec un solvant non aromatique. ^[1] Les composés dia- ou paramagnétiques, ajoutés au substrat mis en solution, sont plus efficaces que les solvants aromatiques. Dans le cas des composés diamagnétiques, les shifts sont causés par des variations locales de densité électronique (causé par des effets inductifs sur le substrat) ou par l'anisotropie diamagnétique (c.à.d. que dans certaines fonctions du substrat, la circulation d'électrons se fait dans une direction privilégiée, comme par exemple la délocalisation des électrons π dans un cycle phényl). ^[iii] De plus les composés paramagnétiques induisent de plus grands shifts en RMN que les composés diamagnétiques et ces premiers agissent directement sur le champ magnétique de l'atome étudié sur le substrat. Parmi ces composés paramagnétiques, la famille des réactifs de shift à base de lanthanides présentent comme avantage des spectres RMN bien résolus avec un faible élargissement de la base des signaux comparés à ceux obtenus par utilisation d'autres composés paramagnétiques. ^[11a]

Les premiers travaux utilisant des réactifs de shift basés sur les lanthanides (LSR: Lanthanide Shift Reagent) en présence d'un substrat possédant une seule fonction complexante remonte à la fin des années 1960 avec les travaux de C.C. Hinckley. ^[iii] L'utilisation des agents de shift était alors nécessaire lorsque la RMN possédait de faibles fréquences ne permettant pas une très bonne résolution des spectres. De plus les expériences 2D, de type COSY (COrrrelation Spectroscopy), n'était pas encore couramment disponibles. L'utilisation des agents de shift était donc nécessaire pour la simplification des spectres (par exemple en séparant des signaux superposés du substrat possédant des déplacements chimiques très proches), l'attribution

IX.2.3 Introduction: les complexes d'Eu(III) comme réactifs de shift en RMN et théorie LIS (Lanthanide Induced Shift)

Il existe trois grands types de réactifs de shift pour la RMN: les solvants aromatiques, les composés diamagnétiques et les composés paramagnétiques. Les solvants aromatiques induisent des shifts faibles (de l'ordre de grandeur de 0.1 à 0.5 ppm) comparés au même échantillon préparé avec un solvant non aromatique. ^[1] Les composés dia- ou paramagnétiques, ajoutés au substrat mis en solution, sont plus efficaces que les solvants aromatiques. Dans le cas des composés diamagnétiques, les shifts sont causés par des variations locales de densité électronique (causé par des effets inductifs sur le substrat) ou par l'anisotropie diamagnétique (c.à.d. que dans certaines fonctions du substrat, la circulation d'électrons se fait dans une direction privilégiée, comme par exemple la délocalisation des électrons π dans un cycle phényl). ^[iii] De plus les composés paramagnétiques induisent de plus grands shifts en RMN que les composés diamagnétiques et ces premiers agissent directement sur le champ magnétique de l'atome étudié sur le substrat. Parmi ces composés paramagnétiques, la famille des réactifs de shift à base de lanthanides présentent comme avantage des spectres RMN bien résolus avec un faible élargissement de la base des signaux comparés à ceux obtenus par utilisation d'autres composés paramagnétiques. ^[11a]

Les premiers travaux utilisant des réactifs de shift basés sur les lanthanides (LSR: Lanthanide Shift Reagent) en présence d'un substrat possédant une seule fonction complexante remonte à la fin des années 1960 avec les travaux de C.C. Hinckley. ^[iii] L'utilisation des agents de shift était alors nécessaire lorsque la RMN possédait de faibles fréquences ne permettant pas une très bonne résolution des spectres. De plus les expériences 2D, de type COSY (COrrrelation Spectroscopy), n'était pas encore couramment disponibles. L'utilisation des agents de shift était donc nécessaire pour la simplification des spectres (par exemple en séparant des signaux superposés du substrat possédant des déplacements chimiques très proches), l'attribution

des signaux des spectres ou pour la détermination de la stéréochimie de certains substrats. ^[11a, 12c-d] Les cations Pr^{3+} ($4f^2$), Eu^{3+} ($4f^6$) et Yb^{3+} ($4f^{13}$) possèdent des temps de relaxation électron-spin courts ($<10^{-12}\text{s}$) et sont capables d'induire des shifts des signaux. Tandis que les cations Gd^{3+} ($4f^7$) ou l'Eu(II) ($4f^7$) possèdent des longs temps de relaxation ($>10^{-10}\text{s}$) sans shifts visibles en RMN. Ces derniers complexes de lanthanides sont quant à eux utilisés dans des agents de contraste pour l'imagerie médicale (MRI: Magnetic Resonance Imaging utilisant le processus PARACEST: PaRamagnetic Chemical Exchange Saturation). ^[IV] Les cations Dy^{3+} ($4f^9$) et Ho^{3+} ($4f^{10}$) présentent des propriétés intermédiaires aux deux cas précédemment cités: ces cations possèdent des temps de relaxation électron-spin intermédiaires et causent des shifts en RMN.

L'Eu(III) ou le Pr(III) sont connus pour induire des shifts en RMN ^1H avec des déplacements chimiques négatifs ou positifs respectivement. ^[11a] Les réactifs de shift à base d'Eu(III), les plus couramment utilisés, sont des complexes d'Eu(III) fortement liés à des ligands rigides de type acétonylacétionate (**Figure IX.2**). ^[III] D'autres ligands comme des terpyridines ou des ligands de type polyaminocarboxylates ont aussi été utilisés. ^[V] Les complexes de Ln(III) avec des ligands β -dicétonates sont stables à l'air et solubles dans des solvants organiques; leur coordination est connue et se fait à l'aide des doublets d'électrons libres des fonctions carbonyles. Le cation Eu(III) agit comme un acide de Lewis avec les fonctions chélatantes du substrat, tels que les amines, les alcools, les cétones, les amides, les éthers, les nitriles, les sulfoxydes ou encore les phosphoryls, qui agissent comme des bases de Lewis. Les halogénures d'alkyles, les oléfines et les hydrocarbures insaturés restent inertes face à ces agents de shift. Plus la basicité de la fonction coordinante du substrat est forte, plus le shift observé en RMN sera élevé, à condition que la fonction coordinante du substrat ne soit pas trop encombrée stériquement. L'addition de groupements électroattracteurs fluorés sur les ligands β -dicétonates de l'Eu(III) permet

des signaux des spectres ou pour la détermination de la stéréochimie de certains substrats. ^[11a, 12c-d] Les cations Pr^{3+} ($4f^2$), Eu^{3+} ($4f^6$) et Yb^{3+} ($4f^{13}$) possèdent des temps de relaxation électron-spin courts ($<10^{-12}\text{s}$) et sont capables d'induire des shifts des signaux. Tandis que les cations Gd^{3+} ($4f^7$) ou l'Eu(II) ($4f^7$) possèdent des longs temps de relaxation ($>10^{-10}\text{s}$) sans shifts visibles en RMN. Ces derniers complexes de lanthanides sont quant à eux utilisés dans des agents de contraste pour l'imagerie médicale (MRI: Magnetic Resonance Imaging utilisant le processus PARACEST: PaRamagnetic Chemical Exchange Saturation). ^[IV] Les cations Dy^{3+} ($4f^9$) et Ho^{3+} ($4f^{10}$) présentent des propriétés intermédiaires aux deux cas précédemment cités: ces cations possèdent des temps de relaxation électron-spin intermédiaires et causent des shifts en RMN.

L'Eu(III) ou le Pr(III) sont connus pour induire des shifts en RMN ^1H avec des déplacements chimiques négatifs ou positifs respectivement. ^[11a] Les réactifs de shift à base d'Eu(III), les plus couramment utilisés, sont des complexes d'Eu(III) fortement liés à des ligands rigides de type acétonylacétionate (**Figure IX.2**). ^[III] D'autres ligands comme des terpyridines ou des ligands de type polyaminocarboxylates ont aussi été utilisés. ^[V] Les complexes de Ln(III) avec des ligands β -dicétonates sont stables à l'air et solubles dans des solvants organiques; leur coordination est connue et se fait à l'aide des doublets d'électrons libres des fonctions carbonyles. Le cation Eu(III) agit comme un acide de Lewis avec les fonctions chélatantes du substrat, tels que les amines, les alcools, les cétones, les amides, les éthers, les nitriles, les sulfoxydes ou encore les phosphoryls, qui agissent comme des bases de Lewis. Les halogénures d'alkyles, les oléfines et les hydrocarbures insaturés restent inertes face à ces agents de shift. Plus la basicité de la fonction coordinante du substrat est forte, plus le shift observé en RMN sera élevé, à condition que la fonction coordinante du substrat ne soit pas trop encombrée stériquement. L'addition de groupements électroattracteurs fluorés sur les ligands β -dicétonates de l'Eu(III) permet

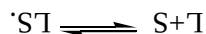
Après coordination du cation Ln^{3+} avec le substrat et par effet de proximité, le Ln(III) induit une modification du champ magnétique local dipolaire de

complexe. Equation IX.1 Cas RMN ^1H : somme des termes de pseudo-contact (PC) et de contact (C). Cas RMN ^{13}C : addition d'un terme supplémentaire dû à la formation du

$$\Delta\delta = \Delta\delta_{\text{PC}} + \Delta\delta_{\text{C}}$$

de Fermi). Le shift observé peut être généralisé par l'équation IX.1.

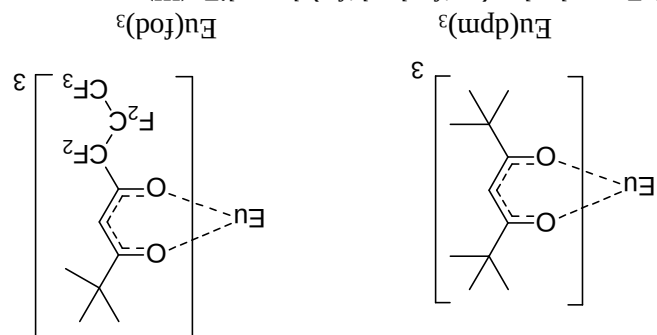
Dans le cas d'une vitesse d'échange rapide entre le substrat et le complexe à l'échelle de temps RMN, le spectre RMN ainsi obtenu est une moyenne au cours du temps de la somme du spectre du substrat libre S et du spectre des complexes LS formés en solution. Le shift observé en RMN est causé par deux différents types d'interactions: les interactions dipolaires (ou interactions de pseudo-contact) et les interactions de contact (ou interactions



(S: substrat et L: Ln(III)) est réversible suivant l'équilibre suivant:

Dans le cas de ces derniers complexes, la formation du complexe LS

RMN. Figure IX.2 Exemple de réactifs de shift à base d'Eu(III) couramment utilisés en



ces complexes dans des solvants organiques (Figure IX.2).

d'augmenter le pouvoir acide de Lewis de l'Eu(III) ainsi que la solubilité de ces complexes dans des solvants organiques (Figure IX.2).

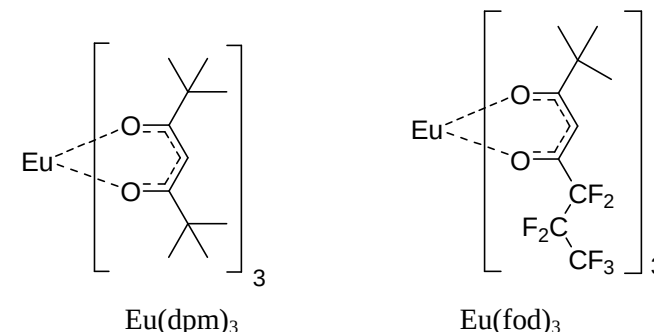


Figure IX.2 Exemple de réactifs de shift à base d'Eu(III) couramment utilisés en RMN.

Dans le cas de ces derniers complexes, la formation du complexe LS (S: substrat et L: Ln(III)) est réversible suivant l'équilibre suivant:



Dans le cas d'une vitesse d'échange rapide entre le substrat et le complexe à l'échelle de temps RMN, le spectre RMN ainsi obtenu est une moyenne au cours du temps de la somme du spectre du substrat libre S et du spectre des complexes LS formés en solution. Le shift observé en RMN est causé par deux différents types d'interactions: les interactions dipolaires (ou interactions de pseudo-contact) et les interactions de contact (ou interactions de Fermi). Le shift observé peut être généralisé par l'équation IX.1.

$$\Delta\delta = \Delta\delta_{\text{PC}} + \Delta\delta_{\text{C}}$$

Equation IX.1 Cas RMN ^1H : somme des termes de pseudo-contact (PC) et de contact (C). Cas RMN ^{13}C : addition d'un terme supplémentaire dû à la formation du complexe.

Après coordination du cation Ln^{3+} avec le substrat et par effet de proximité, le Ln(III) induit une modification du champ magnétique local dipolaire de

l'atome étudié du substrat. Les différents noyaux du substrat possèdent donc des valeurs différentes de champs magnétiques et causent des shifts RMN variés. Les shifts dipolaires sont décrits par l'équation de McConnell et Robertson (**Equation IX.2a**).^[VI] Les deux paramètres fondamentaux dans cette équation sont la proximité du Ln(III) et de l'atome étudié du substrat symbolisé par la distance r ainsi que l'angle θ formé par le vecteur r et l'axe magnétique Ln(III)-atome étudié du substrat (**Figure IX.3** et **IX.4**). Dans certains cas la contribution angulaire peut être considérée comme constante, une équation simplifiée est alors utilisée (**Equation IX.2b**).^[VII]

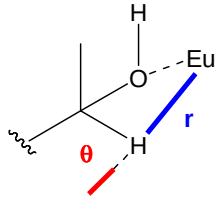


Figure IX.3 Exemple de détermination des variables θ et r pour le proton en position α de l'alcool (I), représentées sur un complexe entre l'Eu(III) et un substrat possédant une fonction alcool.

$$\Delta\delta_{\text{PCi}} = \frac{K((3 \cos^2 \theta) - 1)}{r^3}$$

Equation IX.2a Equation de Mc Connell Robertson pour un noyau i du substrat et pour une solution de composition fixe et à température constante, avec K: groupe de constantes, r: distance entre le Ln(III) paramagnétique et le centre du noyau étudié sur le substrat (estimée à l'aide d'un modèle moléculaire) et θ : angle formé par le vecteur r et l'axe magnétique de l'ion paramagnétique, virtuellement colinéaire avec l'axe passant à travers le centre du Ln(III) et le centre de l'atome i du substrat. (rayon ionique moyen de l'Eu(III) = 108,7 pm (coordination = 6), 115 pm (coordination = 7) et 126 pm (coordination = 8)).^[VI]

$$\Delta\delta_{\text{PCi}} = \frac{K}{r^3}$$

ou en version logarithmique: $\log(\Delta\delta_{\text{PCi}}) = -3 \log(r) + \log(K)$

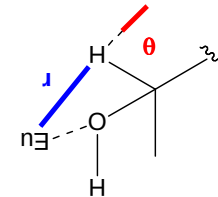
ou en version logarithmique: $\log(\Delta\delta_{\text{PCi}}) = -3 \log(r) + \log(K)$

$$\Delta\delta_{\text{PCi}} = \frac{K}{r^3}$$

Equation IX.2a Equation de Mc Connell Robertson pour un noyau i du substrat et pour une solution de composition fixe et à température constante, avec K: groupe de constantes, r: distance entre le Ln(III) paramagnétique et le centre du noyau étudié sur le substrat (estimée à l'aide d'un modèle moléculaire) et θ : angle formé par le vecteur r et l'axe magnétique de l'ion paramagnétique, virtuellement colinéaire avec l'axe passant à travers le centre du Ln(III) et le centre de l'atome i du substrat. (rayon ionique moyen de l'Eu(III) = 108,7 pm (coordination = 6), 115 pm (coordination = 7) et 126 pm (coordination = 8)).^[VI]

$$\Delta\delta_{\text{PCi}} = \frac{K((3 \cos^2 \theta) - 1)}{r^3}$$

Figure IX.3 Exemple de détermination des variables θ et r pour le proton en position α de l'alcool (I), représentées sur un complexe entre l'Eu(III) et un substrat possédant une fonction alcool.



l'atome étudié du substrat. Les différents noyaux du substrat possèdent donc des valeurs différentes de champs magnétiques et causent des shifts RMN variés. Les shifts dipolaires sont décrits par l'équation de McConnell et Robertson (**Equation IX.2a**).^[VI] Les deux paramètres fondamentaux dans cette équation sont la proximité du Ln(III) et de l'atome étudié du substrat symbolisé par la distance r ainsi que l'angle θ formé par le vecteur r et l'axe magnétique Ln(III)-atome étudié du substrat (**Figure IX.3** et **IX.4**). Dans certains cas la contribution angulaire peut être considérée comme constante, une équation simplifiée est alors utilisée (**Equation IX.2b**).^[VII]

Equation IX.2b Equation simplifiée de Mc Connell Robertson avec approximation de Hinckley: l'angle θ_i est considéré comme constant et seule la variable r_i est prise en compte. Cette équation peut être utilisée dans le cas particulier où le shift induit se trouve dans la direction opposée au shift normal du substrat. ^[VII]

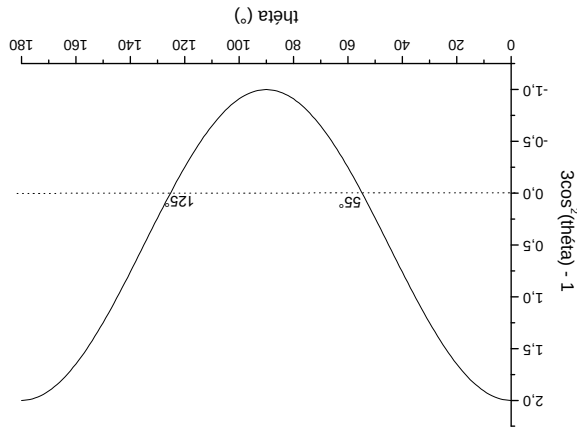


Figure IX.4 Evolution de la contribution angulaire $3\cos^2\theta_i - 1$ en fonction de l'angle θ_i ; terme de contribution angulaire avec valeur positive pour des angles $\theta_i < 55^\circ$ et $\theta_i > 125^\circ$ et terme de valeur négative pour des angles $55^\circ < \theta_i < 125^\circ$.

Les interactions de contact, aussi appelées interactions de Fermi, sont observables lorsque le cation lanthanide possède des électrons non appariés formant une densité électronique non nulle. Le noyau observé du substrat possède alors une densité électronique modifiée par la coordination avec le lanthanide par délocalisation de la densité électronique du Ln(III) paramagnétique vers la molécule étudiée et par recouvrement entre les orbitales du cation métallique (orbitales d du Ln^{3+}) avec les orbitales du substrat. Le champ magnétique local du noyau étudié du substrat est modifié causant un shift observable en RMN (**Equation IX.3**). ^[VIII] Dans le cas d'électron(s) non apparié(s) localisé(s) sur le cœur métallique, cette

Equation IX.2b Equation simplifiée de Mc Connell Robertson avec approximation de Hinckley: l'angle θ_i est considéré comme constant et seule la variable r_i est prise en compte. Cette équation peut être utilisée dans le cas particulier où le shift induit se trouve dans la direction opposée au shift normal du substrat. ^[VII]

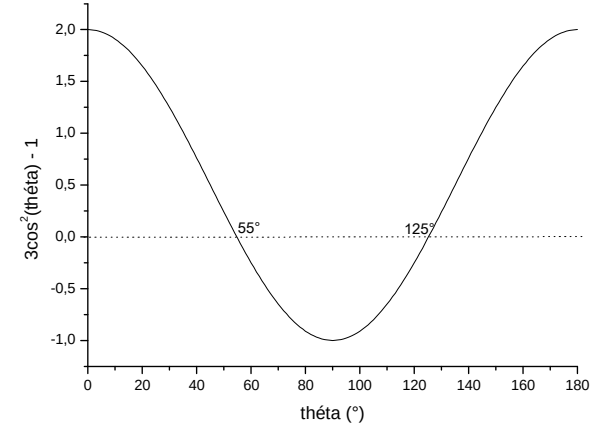


Figure IX.4 Evolution de la contribution angulaire $3\cos^2\theta_i - 1$ en fonction de l'angle θ_i ; terme de contribution angulaire avec valeur positive pour des angles $\theta_i < 55^\circ$ et $\theta_i > 125^\circ$ et terme de valeur négative pour des angles $55^\circ < \theta_i < 125^\circ$.

Les interactions de contact, aussi appelées interactions de Fermi, sont observables lorsque le cation lanthanide possède des électrons non appariés formant une densité électronique non nulle. Le noyau observé du substrat possède alors une densité électronique modifiée par la coordination avec le lanthanide par délocalisation de la densité électronique du Ln(III) paramagnétique vers la molécule étudiée et par recouvrement entre les orbitales du cation métallique (orbitales d du Ln^{3+}) avec les orbitales du substrat. Le champ magnétique local du noyau étudié du substrat est modifié causant un shift observable en RMN (**Equation IX.3**). ^[VIII] Dans le cas d'électron(s) non apparié(s) localisé(s) sur le cœur métallique, cette

contribution devient nulle. C'est le cas en RMN ^1H où cette contribution est considérée comme négligeable.

$$\Delta\delta_C = \frac{-2\pi\beta v_A J(J+1)g_L(g_L-1)}{3kT\gamma}$$

Equation IX.3 Equation généralisant les interactions de contact dans le cas de complexe avec symétrie axiale, avec v fréquence de Larmor, γ rapport gyromagnétique du noyau étudié, β magnéton de Bohr, J moment angulaire électronique de spin, g_L valeur de Lande, A constante de couplage scalaire. ^[VIII]

Dans le cas de substrats avec peu de fonctions coordinantes de l'Eu(III) et avec une géométrie de complexe de coordination connue et fixe, il est possible de prévoir théoriquement la valeur des shifts à observer en RMN grâce aux équations précédemment décrites. Dans le cas de la RMN ^{13}C , un terme supplémentaire est ajouté à l'équation IX.1 relatif à la polarisation des nuages électroniques du substrat et affectant l'état électronique des noyaux du substrat en modifiant les fréquences en RMN. Il est donc plus difficile de prévoir théoriquement les shifts en RMN ^{13}C comparé à ceux en RMN ^1H . De même que pour l'atome de carbone, les atomes ^{14}N , ^{17}O et ^{31}P peuvent créer avec le substrat des interactions de contact et de pseudo-contact. Dans certaines conditions pour des substrats comportant une seule fonction coordinante et l'utilisation d'agent de shift à base d'Eu(III) induisant la formation de complexes avec une stœchiométrie 1 : 1, il est possible de déterminer la constante de complexation K en utilisant

l'équation IX.4 et par tracé de la droite $[S] = f(\frac{1}{\Delta\delta})$. ^[11c] Cependant les incertitudes trouvées sur K ne peuvent être négligées: l'erreur sur K est estimée à 20-30 % en particulier pour des valeurs faibles de K (Equation IX.5). ^[11b-d] Des valeurs de K plus faibles sont trouvées dans le cas de complexes moins stables et dans le cas où la fonction chélatante du substrat est stériquement encombrée.

Dans le cas de substrats avec peu de fonctions coordinantes de l'Eu(III) et avec une géométrie de complexe de coordination connue et fixe, il est possible de prévoir théoriquement la valeur des shifts à observer en RMN grâce aux équations précédemment décrites. Dans le cas de la RMN ^{13}C , un terme supplémentaire est ajouté à l'équation IX.1 relatif à la polarisation des nuages électroniques du substrat et affectant l'état électronique des noyaux du substrat en modifiant les fréquences en RMN. Il est donc plus difficile de prévoir théoriquement les shifts en RMN ^{13}C comparé à ceux en RMN ^1H . De même que pour l'atome de carbone, les atomes ^{14}N , ^{17}O et ^{31}P peuvent créer avec le substrat des interactions de contact et de pseudo-contact. Dans certaines conditions pour des substrats comportant une seule fonction coordinante et l'utilisation d'agent de shift à base d'Eu(III) induisant la formation de complexes avec une stœchiométrie 1 : 1, il est possible de déterminer la constante de complexation K en utilisant l'équation IX.4 et par tracé de la droite $[S] = f(\frac{1}{\Delta\delta})$. ^[11c] Cependant les incertitudes trouvées sur K ne peuvent être négligées: l'erreur sur K est estimée à 20-30 % en particulier pour des valeurs faibles de K (Equation IX.5). ^[11b-d] Des valeurs de K plus faibles sont trouvées dans le cas de complexes moins stables et dans le cas où la fonction chélatante du substrat est stériquement encombrée.

Equation IX.3 Equation généralisant les interactions de contact dans le cas de complexe avec symétrie axiale, avec v fréquence de Larmor, γ rapport gyromagnétique du noyau étudié, β magnéton de Bohr, J moment angulaire électronique de spin, g_L valeur de Lande, A constante de couplage scalaire. ^[VIII]

$$\Delta\delta_C = \frac{-2\pi\beta v_A J(J+1)g_L(g_L-1)}{3kT\gamma}$$

contribution devient nulle. C'est le cas en RMN ^1H où cette contribution est considérée comme négligeable.

En conclusion, la théorie LIS est facilement applicable dans le cas de complexes de stœchiométrie 1 : 1 ou pour des substrats avec une seule fonction chélatante. Pour des molécules possédant plusieurs fonctions chélatantes et / ou des structures 3D particulières, les shifts en RMN sont plus difficilement prévisibles sans utiliser certaines approximations.

Equation IX.6 Equation selon Armitage et al. avec n = nombre de coordination, pour l'équilibre L+S = LS. ^[IX]

$$\text{Log [S]} = \frac{1}{n} \left(\log \frac{[\text{L}]}{[\text{LS}]} \right) - \log (\text{K})$$

Des nombres de coordination faibles autour du cation métallique Eu³⁺ peuvent être déterminés dans des cas simples en utilisant l'équation IX.6 et par tracé de la courbe log [S] = f(log $\frac{[\text{L}]}{[\text{LS}]}$). ^[IX]

Equation IX.5 Estimation des incertitudes sur les valeurs déterminées par la méthodologie LIS avec n nombre de valeurs étudiées. ^[11d]

$$\text{Incertitude} = \sqrt{\frac{\sum (\text{valeur}_i - |\text{valeurs}_i|)^2}{n(n-1)}}$$

Equation IX.4 Equation selon Armitage et Kelsey si [S]₀>[L]₀ avec δ_0 : initial, [S] concentration en substrat, [L] concentration en agent de shift, Δ_B différence de shift du complexe LS et du substrat seul S, $\Delta\delta$ shift observé pour le noyau étudié du substrat, et K la constante de complexation de l'équilibre L + S = LS. ^[11c]

$$[\text{S}]_0 = [\text{L}]_0 \Delta_B \left(\frac{1}{\Delta\delta} \right) - \left(\left(\frac{1}{K} \right) + [\text{L}]_0 \right)$$

$$[\text{S}]_0 = [\text{L}]_0 \Delta_B \left(\frac{1}{\Delta\delta} \right) - \left(\left(\frac{1}{K} \right) + [\text{L}]_0 \right)$$

Equation IX.4 Equation selon Armitage et Kelsey si [S]₀>[L]₀ avec δ_0 : initial, [S] concentration en substrat, [L] concentration en agent de shift, Δ_B différence de shift du complexe LS et du substrat seul S, $\Delta\delta$ shift observé pour le noyau étudié du substrat, et K la constante de complexation de l'équilibre L + S = LS. ^[11c]

$$\text{Incertitude} = \sqrt{\frac{\sum (\text{valeur}_i - |\text{valeurs}_i|)^2}{n(n-1)}}$$

Equation IX.5 Estimation des incertitudes sur les valeurs déterminées par la méthodologie LIS avec n nombre de valeurs étudiées. ^[11d]

Des nombres de coordination faibles autour du cation métallique Eu³⁺ peuvent être déterminés dans des cas simples en utilisant l'équation IX.6 et par tracé de la courbe log [S] = f(log $\frac{[\text{LS}]}{[\text{L}]}$). ^[IX]

$$\text{Log [S]} = \frac{1}{n} \left(\log \frac{[\text{LS}]}{[\text{L}]} \right) - \log (\text{K})$$

Equation IX.6 Equation selon Armitage et al. avec n = nombre de coordination, pour l'équilibre L+S = LS. ^[IX]

En conclusion, la théorie LIS est facilement applicable dans le cas de complexes de stœchiométrie 1 : 1 ou pour des substrats avec une seule fonction chélatante. Pour des molécules possédant plusieurs fonctions chélatantes et / ou des structures 3D particulières, les shifts en RMN sont plus difficilement prévisibles sans utiliser certaines approximations.

IX. 3 Publication: complexe de coordination {CCNPh : Eu(III)} et comparaison avec un complexe décrit dans la littérature {DPIP : Eu(III)}

Publication

Cet article a été accepté dans *Journal of Molecular Structure*.

Title Europium (III) coordination complex with a novel phosphonated ligand

Authors Elise Villemin, Benjamin Elias and Jacqueline Marchand-Brynaert*

Affiliations Université catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Molecules, Solids and Reactivity (MOST), Place Louis Pasteur, 1, Bte L4.01.02, 1348 Louvain-La-Neuve, Belgium

*Auteur de correspondance : J. Marchand-Brynaert, Fax: +32(10)474168; Tel: +32(10)472746; E-mail: jacqueline.marchand@uclouvain.be

Abstract

An original Eu(III) complex with a phosphonated half-cage ligand (CCNPh) was synthesized and characterized. Coordination between Eu(III) and the selected ligand was investigated by FT-IR, ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectroscopies. The stoichiometry of the Eu(III) complex in acetonitrile was determined by titrations using ^1H , ^{31}P NMR and photoluminescence. The 1M : 2L stoichiometry, *i.e.* two CCNPh ligands for one Eu(III), has been measured. In contrast, the 1M : 3L stoichiometry occurred in the solid state, from the elemental analysis. This particular behaviour may be explained by the addition of a third CCNPh ligand to Eu(III) metallic core during the treatment and evaporation process for the obtention of the solid sample. An antenna effect has been observed consisting in the energy transfer from N-Ph ($\lambda_{\text{exc}} = 276 \text{ nm}$) to Eu(III) ($\lambda_{\text{em}} = 618 \text{ nm}$).

IX. 3 Publication: complexe de coordination {CCNPh : Eu(III)} et comparaison avec un complexe décrit dans la littérature {DPIP : Eu(III)}

Publication

Cet article a été accepté dans *Journal of Molecular Structure*.

Title Europium (III) coordination complex with a novel phosphonated ligand

Authors Elise Villemin, Benjamin Elias and Jacqueline Marchand-Brynaert*

Affiliations Université catholique de Louvain, Institute of Condensed Matter and Nanosciences (IMCN), Molecules, Solids and Reactivity (MOST), Place

Louis Pasteur, 1, Bte L4.01.02, 1348 Louvain-La-Neuve, Belgium

*Auteur de correspondance : J. Marchand-Brynaert, Fax: +32(10)474168; Tel: +32(10)472746; E-mail: jacqueline.marchand@uclouvain.be

Abstract

An original Eu(III) complex with a phosphonated half-cage ligand (CCNPh) was synthesized and characterized. Coordination between Eu(III) and the selected ligand was investigated by FT-IR, ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectroscopies. The stoichiometry of the Eu(III) complex in acetonitrile was determined by titrations using ^1H , ^{31}P NMR and photoluminescence. The 1M : 2L stoichiometry, *i.e.* two CCNPh ligands for one Eu(III), has been measured. In contrast, the 1M : 3L stoichiometry occurred in the solid state, from the elemental analysis. This particular behaviour may be explained by the addition of a third CCNPh ligand to Eu(III) metallic core during the treatment and evaporation process for the obtention of the solid sample. An antenna effect has been observed consisting in the energy transfer from N-Ph ($\lambda_{\text{exc}} = 276 \text{ nm}$) to Eu(III) ($\lambda_{\text{em}} = 618 \text{ nm}$).

Keywords

Europium (III), Phosphonate, Half-cage ligand, Titration, Antenna effect

Introduction

Ligands including phosphonic acid groups are often described in the literature for various applications.^[1] Phosphonate coordination properties are used for instance in extraction and separation processes,^[2] and for grafting onto metal surfaces.^[3] Phosphonic acids are also used as ancillary functions in addition of other chelating groups to enhance metal coordination in supramolecular structures.^[4] The study of the nature of the coordination complexes appears difficult due to the low solubility and the poor crystallinity of these entities.

A limited number of publications deals with the coordination properties of phosphonate ester groups, in particular versus lanthanide cations.^[5] Indeed, most of the lanthanide phosphonates reported so far include Ln-O-P bonds and are prepared from free phosphonic acids.^[1] When phosphonic esters are used as precursors, the harsh experimental conditions (hydrothermal reactions for instance) are such that the esters are hydrolysed or dealkylated, giving ultimately M-O-P bonds.^[6] Lanthanide coordination complexes with preserved ester functions are scarcely described.^[5] Recently, coordination complexes between diethyl(phthalimidomethyl)-phosphonate (DPIP, **Fig. 1**) and lanthanide cations have been studied; lanthanide based luminescence was observed *via* an internal energy transfer upon excitation of the surrounding coordinated ligands.^[7] The DPIP ligand is a planar molecule with one-carbon arm ended by a phosphonate ester. We have previously described a novel family of phosphonated ligands arising from the Diels-Alder (DA) cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene with N=N and C=C dienophiles.^[8] The cycloadduct obtained with *N*-phenylmaleimide (CCNPh, **Fig. 1**) is a typical representative of this family featuring a half-cage shape due to the all-*cis* relative configuration of

Ligands including phosphonic acid groups are often described in the literature for various applications.^[1] Phosphonate coordination properties are used for instance in extraction and separation processes,^[2] and for grafting onto metal surfaces.^[3] Phosphonic acids are also used as ancillary functions in addition of other chelating groups to enhance metal coordination in supramolecular structures.^[4] The study of the nature of the coordination complexes appears difficult due to the low solubility and the poor crystallinity of these entities.

A limited number of publications deals with the coordination properties of phosphonate ester groups, in particular versus lanthanide cations.^[5] Indeed, most of the lanthanide phosphonates reported so far include Ln-O-P bonds and are prepared from free phosphonic acids.^[1] When phosphonic esters are used as precursors, the harsh experimental conditions (hydrothermal reactions for instance) are such that the esters are hydrolysed or dealkylated, giving ultimately M-O-P bonds.^[6] Lanthanide coordination complexes with preserved ester functions are scarcely described.^[5] Recently, coordination complexes between diethyl(phthalimidomethyl)-phosphonate (DPIP, **Fig. 1**) and lanthanide cations have been studied; lanthanide based luminescence was observed *via* an internal energy transfer upon excitation of the surrounding coordinated ligands.^[7] The DPIP ligand is a planar molecule with one-carbon arm ended by a phosphonate ester. We have previously described a novel family of phosphonated ligands arising from the Diels-Alder (DA) cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene with N=N and C=C dienophiles.^[8] The cycloadduct obtained with *N*-phenylmaleimide (CCNPh, **Fig. 1**) is a typical representative of this family featuring a half-cage shape due to the all-*cis* relative configuration of

Introduction

Europium (III), Phosphonate, Half-cage ligand, Titration, Antenna effect

Keywords

the cyclohexene substituents. Its bicyclic framework contains the same number of chemical bonds between the phosphonate group and one imide carbonyl as DPIP. Moreover, the ability of CCNPh to complex lanthanide cations has been evidenced in solution by HRMS (high resolution mass spectrometry) in the ESI (electrospray ionisation) mode.^[8b, 9]

Since the UV-vis absorption properties of CCNPh are similar to those of the DPIP ligand^[7b] but slightly more energetic, similar or even better luminescence is expected for the resulting coordination complexes. Moreover the CCNPh ligand can be considered as the parent compound of a new family of ligands with tunable properties thanks to the functionalization of the *N*-phenyl ring.

The purpose of this work is the preparation and study of an original coordination complex between the phosphonated ligand CCNPh and one europium (III) cation. The complex has been characterized in the solid state (elemental analysis, IR, XRD) and in solution (UV, NMR, photoluminescence). A moderate antenna effect has been evidenced.

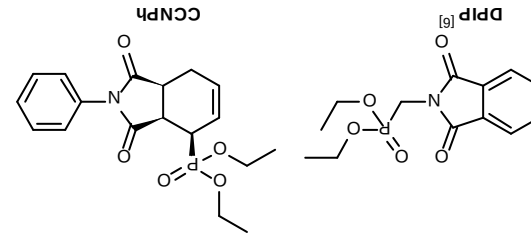


Fig. 1 Structure of phosphonated DPIP and CCNPh ligands

Results and discussion

The CCNPh ligand (**Fig. 1**) has the same number of chemical bonds connecting the phosphoryl (P=O) and the neighbouring carbonyl (C=O)

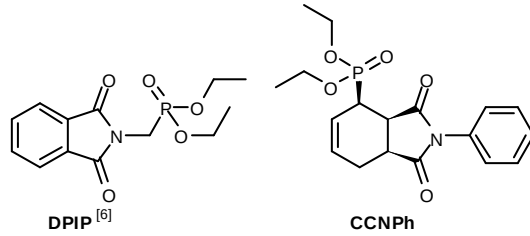


Fig. 1 Structure of phosphonated DPIP and CCNPh ligands

Results and discussion

The CCNPh ligand (**Fig. 1**) has the same number of chemical bonds connecting the phosphoryl (P=O) and the neighbouring carbonyl (C=O)

motifs as the DPIP ligand. Both feature non enolizable carbonyls and a bicyclic framework. However, the main difference lies in the molecular geometry. The bicycle of DPIP is planar due to the imide cycle fused to the aromatic ring; the diethyl phosphonate function can rotate around the N-CH₂ axis giving some flexibility to the ligand. The bicycle of CCNPh has a half-cage shape as a result of the DA cycloaddition. The *cis*-stereospecificity and the *endo*-selectivity lead to the all-*cis* relative stereochemistry of the phosphoryl and carbonyl substituents placed on the cyclohexene ring in the relative *ortho-ortho* positions. The structure of CCNPh appears globally more rigid, and the P=O bond and one C=O bond are well oriented to form a complexing cavity. We hypothesize that this particular structure could favour the coordination of Eu(III) and possibly lead to a crystalline complex endowed with luminescence properties.

1. Analysis of Eu(III) : CCNPh coordination complex

The coordination complex formed by Eu(III) in the presence of CCNPh (3 equiv) has first been characterized by elemental analysis. The results are gathered in **table 1**. They enabled us to assign the general formula Eu(CCNPPh)₃(NO₃)₃, with possibly one molecule of CH₃CN and/or H₂O, corresponding to the 1M : 3L stoichiometry, as reported for the Eu(III) : DPIP complex.^[7b]

The coordination complex formed by Eu(III) in the presence of CCNPh (3 equiv) has first been characterized by elemental analysis. The results are gathered in **table 1**. They enabled us to assign the general formula Eu(CCNPPh)₃(NO₃)₃, with possibly one molecule of CH₃CN and/or H₂O, corresponding to the 1M : 3L stoichiometry, as reported for the Eu(III) : DPIP complex.^[7b]

1. Analysis of Eu(III) : CCNPh coordination complex

motifs as the DPIP ligand. Both feature non enolizable carbonyls and a bicyclic framework. However, the main difference lies in the molecular geometry. The bicycle of DPIP is planar due to the imide cycle fused to the aromatic ring; the diethyl phosphonate function can rotate around the N-CH₂ axis giving some flexibility to the ligand. The bicycle of CCNPh has a half-cage shape as a result of the DA cycloaddition. The *cis*-stereospecificity and the *endo*-selectivity lead to the all-*cis* relative stereochemistry of the phosphoryl and carbonyl substituents placed on the cyclohexene ring in the relative *ortho-ortho* positions. The structure of CCNPh appears globally more rigid, and the P=O bond and one C=O bond are well oriented to form a complexing cavity. We hypothesize that this particular structure could favour the coordination of Eu(III) and possibly lead to a crystalline complex endowed with luminescence properties.

Table 1 Elemental analysis of the coordination complex obtained by reaction of CCNPh ligand and Eu(NO₃)₃.5H₂O in acetonitrile.

Species	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)	Eu (%)
Found	46.02	4.80	5.46	6.36	9.51
Calc.					
Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃	45.42	4.66	5.89	6.51	10.64
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .H ₂ O	44.85	4.74	5.81	6.43	10.51
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .2H ₂ O	44.30	4.82	5.74	6.35	10.38
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .CH ₃ CN	45.78	4.73	6.67	6.33	10.34
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .2CH ₃ CN	46.13	4.81	7.42	6.15	10.06
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .H ₂ O. CH ₃ CN	45.23	4.81	6.59	6.25	10.22

The IR spectra (in KBr matrix) of CCNPh and Eu(III) : CCNPh complex were recorded in order to determine coordinating modes of the donor groups of the ligand (**Fig. 2** and **Table 2**). The main change in the IR spectrum of the complex, compared to the free ligand, was observed for the $\nu(\text{P}=\text{O})$ stretching band, with a significantly lower frequency ($\Delta\nu(\text{P}=\text{O}) = -56.2 \text{ cm}^{-1}$) in agreement with the coordination of CCNPh to Eu(III) cation *via* phosphoryl oxygen atom.^[10] A similar shift of $\Delta\nu(\text{P}=\text{O}) = -51 \text{ cm}^{-1}$ was reported for the Eu(III) : DPIP complex.^[7b] The carbonyl bands of the succinimide motif ($\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$, weak and $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O})$, strong) were also shifted upon coordination by Eu(III), but the higher frequency shifts were small ($\Delta\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O}) = + 8.0 \text{ cm}^{-1}$ and $\Delta\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O}) = + 2.8 \text{ cm}^{-1}$), suggesting an ancillary role of $\text{C}=\text{O}$ *versus* $\text{P}=\text{O}$ for the coordination of Eu(III). The bands attributed to the nitrate anion possibly acting as a bidentate ligand, in the range of $1500\text{-}1300 \text{ cm}^{-1}$, were superimposed to bands of the CCNPh ligand. Only bands at 711 cm^{-1} (ν_4) and 816 cm^{-1} (ν_2), corresponding to bidentate nitrate ligand, were visible. The absence of band relative to the nitrile function ($\nu(\text{CN})$, 2230 cm^{-1}) suggested that the Eu(III) coordination sphere is completed with water molecule instead of solvent molecule. A broad band

The IR spectra (in KBr matrix) of CCNPh and Eu(III) : CCNPh complex were recorded in order to determine coordinating modes of the donor groups of the ligand (**Fig. 2** and **Table 2**). The main change in the IR spectrum of the complex, compared to the free ligand, was observed for the $\nu(\text{P}=\text{O})$ stretching band, with a significantly lower frequency ($\Delta\nu(\text{P}=\text{O}) = -56.2 \text{ cm}^{-1}$) in agreement with the coordination of CCNPh to Eu(III) cation *via* phosphoryl oxygen atom.^[10] A similar shift of $\Delta\nu(\text{P}=\text{O}) = -51 \text{ cm}^{-1}$ was reported for the Eu(III) : DPIP complex.^[7b] The carbonyl bands of the succinimide motif ($\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O})$, weak and $\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O})$, strong) were also shifted upon coordination by Eu(III), but the higher frequency shifts were small ($\Delta\nu_{\text{as}}(\text{C}=\text{O}) = + 8.0 \text{ cm}^{-1}$ and $\Delta\nu_{\text{s}}(\text{C}=\text{O}) = + 2.8 \text{ cm}^{-1}$), suggesting an ancillary role of $\text{C}=\text{O}$ *versus* $\text{P}=\text{O}$ for the coordination of Eu(III). The bands attributed to the nitrate anion possibly acting as a bidentate ligand, in the range of $1500\text{-}1300 \text{ cm}^{-1}$, were superimposed to bands of the CCNPh ligand. Only bands at 711 cm^{-1} (ν_4) and 816 cm^{-1} (ν_2), corresponding to bidentate nitrate ligand, were visible. The absence of band relative to the nitrile function ($\nu(\text{CN})$, 2230 cm^{-1}) suggested that the Eu(III) coordination sphere is completed with water molecule instead of solvent molecule. A broad band

Species	C (%)	H (%)	N (%)	P (%)	Eu (%)
Found	46.02	4.80	5.46	6.36	9.51
Calc.					
Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃	45.42	4.66	5.89	6.51	10.64
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .H ₂ O	44.85	4.74	5.81	6.43	10.51
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .2H ₂ O	44.30	4.82	5.74	6.35	10.38
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .CH ₃ CN	45.78	4.73	6.67	6.33	10.34
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .2CH ₃ CN	46.13	4.81	7.42	6.15	10.06
Calc. Eu(CCNPh) ₃ (NO ₃) ₃ .H ₂ O. CH ₃ CN	45.23	4.81	6.59	6.25	10.22

Table 1 Elemental analysis of the coordination complex obtained by reaction of CCNPh ligand and Eu(NO₃)₃.5H₂O in acetonitrile.

due to OH stretching was visible ($\nu(\text{OH})$, 3600-3200 cm^{-1}) but we could not exclude the contamination by atmospheric moisture (see Supporting Information, Fig. S1).

Table 2. - IR data for the free CCNPh ligand and its complex with $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$.

Free	Function	ligand	Complex	$\Delta\nu$
$\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$				
	C=O	1775.84	1783.79	+8.0
	C=O	1714.36	1717.01	+2.8
	P=O	1244.00	1187.83	-56.2
	P-O-C	1051.13	1052.34	+1.2
	P-O-C	1022.93	1025.58	+2.7
	P-O-C	833.43	835.60	+2.2
	P-C	1442.90	1444.21	+1.3
	P-C	787.67	792.69	+5.0
	P-C	750.74	760.14	+9.4

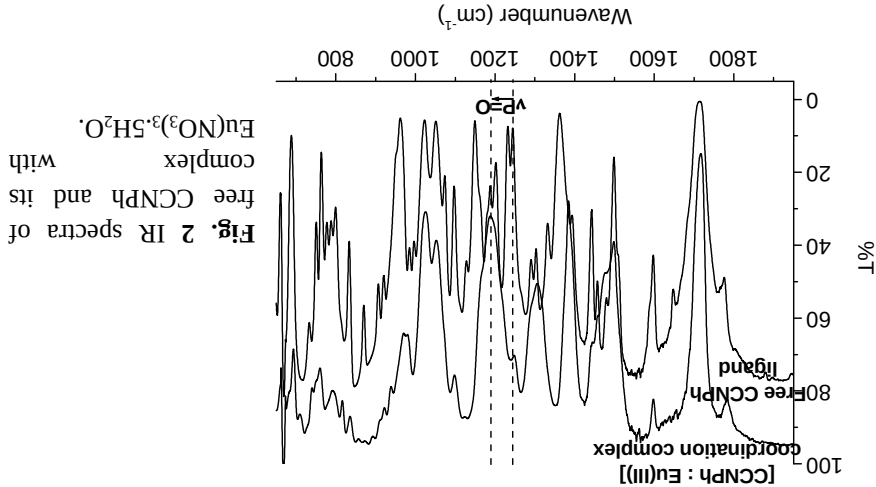


Fig. 2 IR spectra of free CCNPh and its complex with $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

due to OH stretching was visible ($\nu(\text{OH})$, 3600-3200 cm^{-1}) but we could not exclude the contamination by atmospheric moisture (see Supporting Information, Fig. S1).

Table 2. - IR data for the free CCNPh ligand and its complex with $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3$.

	$\bar{\nu} \text{ (cm}^{-1}\text{)}$		
Function	Free ligand	Complex	$\Delta\nu$
C=O	1775.84	1783.79	+8.0
C=O	1714.36	1717.01	+2.8
P=O	1244.00	1187.83	-56.2
P-O-C	1051.13	1052.34	+1.2
P-O-C	1022.93	1025.58	+2.7
P-O-C	833.43	835.60	+2.2
P-C	1442.90	1444.21	+1.3
P-C	787.67	792.69	+5.0
P-C	750.74	760.14	+9.4

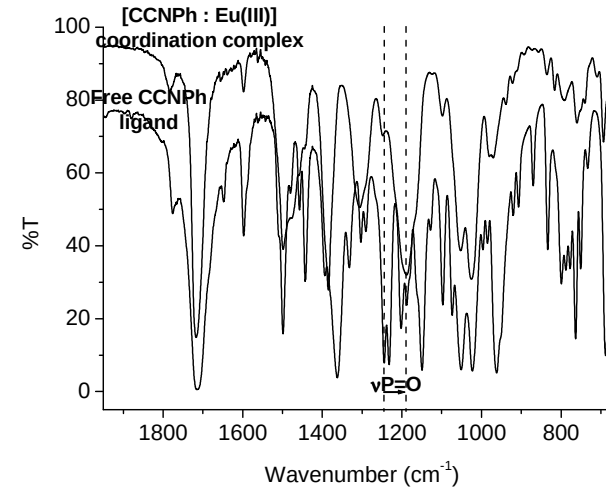


Fig. 2 IR spectra of free CCNPh and its complex with $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

The X-Ray diffractograms of free CCNPh ligand and pentahydrate Eu(III) nitrate (**Fig. 3a** and **3b**) showed that they are both crystalline solids. After coordination of CCNPh to the Eu(III) metallic core, the resulting complex became amorphous as described previously for the Eu(III) : DPIP complex.^[7b] Disappointingly, accurate structural data, deduced from X-ray diffraction analysis of a single crystal, could not be obtained.

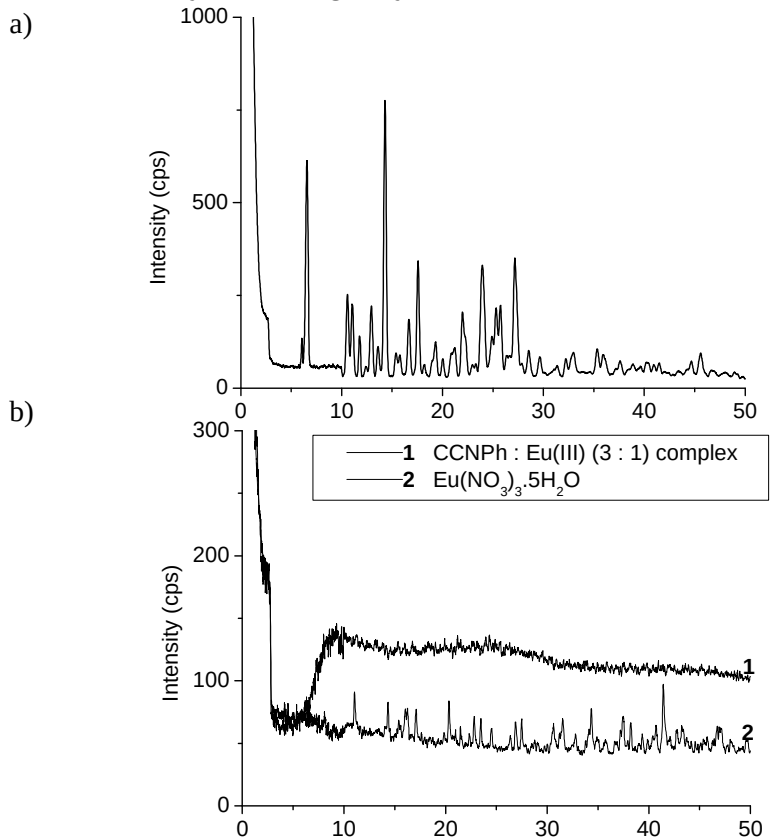


Fig. 3 X-Ray diffractograms a) free CCNPh ligand, b) Eu(NO₃)₃·5H₂O and CCNPh : Eu(III) coordination complex.

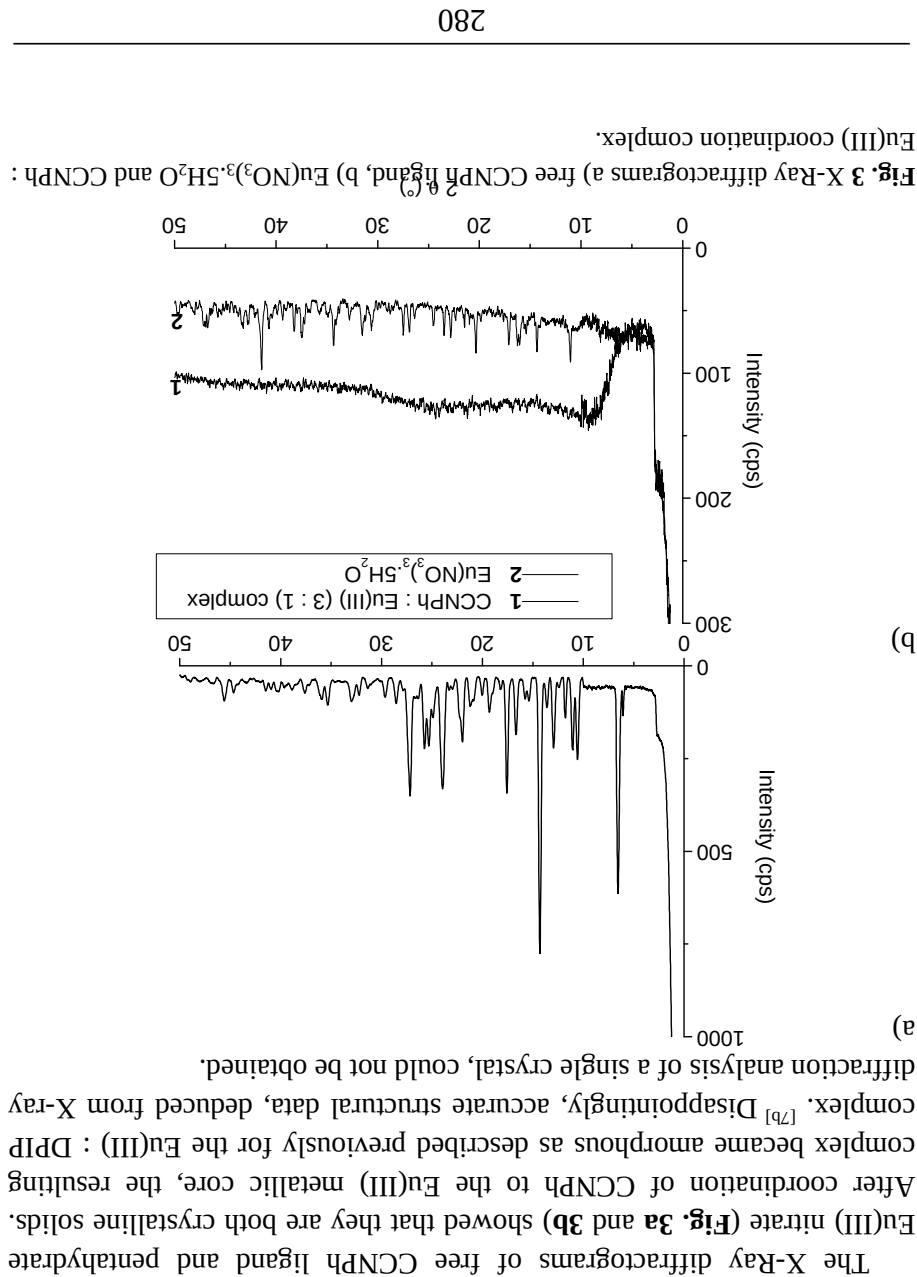
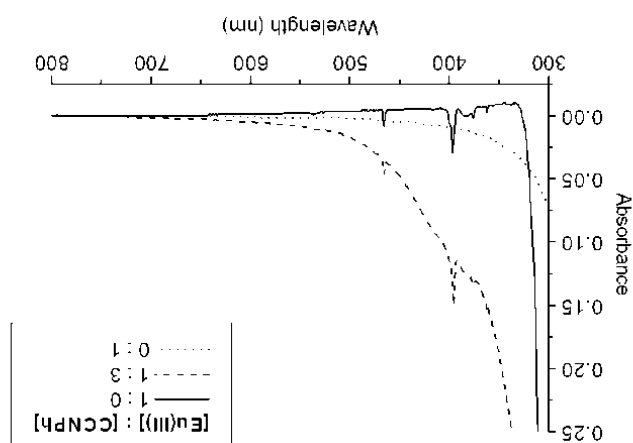


Fig. 3 X-Ray diffractograms a) free CCNPh ligand, b) Eu(NO₃)₃·5H₂O and CCNPh : Eu(III) coordination complex.

The X-Ray diffractograms of free CCNPh ligand and pentahydrate Eu(III) nitrate (**Fig. 3a** and **3b**) showed that they are both crystalline solids. After coordination of CCNPh to the Eu(III) metallic core, the resulting complex became amorphous as described previously for the Eu(III) : DPIP complex.^[7b] Disappointingly, accurate structural data, deduced from X-ray diffraction analysis of a single crystal, could not be obtained.

Paramagnetic Eu(III) species were formerly used in NMR as shift reagents for the study of molecular structures and elucidation of

Fig. 4 UV-vis spectra of $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (M), CCNPh (L) and 1M : 3L complex, see Supporting information (**Fig. S5**) for a zoom for CCNPh UV-vis spectrum.



The UV-vis spectrum of the free ligand in acetonitrile ($9.58 \cdot 10^{-4}$ M) showed one maximum at 260 nm due to the phenyl ring. Two maxima at 396 nm and 465 nm were observed for $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in acetonitrile ($2 \cdot 10^{-2}$ M). The [1M : 3L] solution ($2 \cdot 10^{-2}$ M) exhibited the same maxima attributed to the f-f transitions of Eu(III) metallic core (**Fig. 4**). Neither significant wavelength shift of Eu(III) signals nor absorbance changes resulting from the complexation could be monitored.

To confirm the 1M : 3L stoichiometry found by elemental analysis, the CCNPh : Eu(III) coordination complex was dissolved to perform analysis in solution. Acetonitrile has been chosen as solvent because of the good solubility of Eu(III) salt and ligand and because this solvent could complete the coordination sphere of Eu(III) ion.

To confirm the 1M : 3L stoichiometry found by elemental analysis, the CCNPh : Eu(III) coordination complex was dissolved to perform analysis in solution. Acetonitrile has been chosen as solvent because of the good solubility of Eu(III) salt and ligand and because this solvent could complete the coordination sphere of Eu(III) ion.

The UV-vis spectrum of the free ligand in acetonitrile ($9.58 \cdot 10^{-4}$ M) showed one maximum at 260 nm due to the phenyl ring. Two maxima at 396 nm and 465 nm were observed for $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in acetonitrile ($2 \cdot 10^{-2}$ M). The [1M : 3L] solution ($2 \cdot 10^{-2}$ M) exhibited the same maxima attributed to the f-f transitions of Eu(III) metallic core (**Fig. 4**). Neither significant wavelength shift of Eu(III) signals nor absorbance changes resulting from the complexation could be monitored.

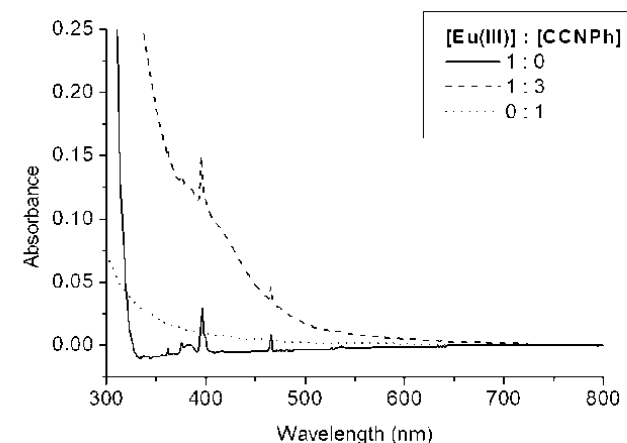


Fig. 4 UV-vis spectra of $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (M), CCNPh (L) and 1M : 3L complex, see Supporting information (**Fig. S5**) for a zoom for CCNPh UV-vis spectrum.

Paramagnetic Eu(III) species were formerly used in NMR as shift reagents for the study of molecular structures and elucidation of

stereochemistry problems.^[11] Compared to other types of shift reagents, such as aromatic or diamagnetic compounds, Eu(III)-based reagents allowed to record NMR spectra with a good resolution and large shift of signal after coordination of Eu(III) to various donor functions or by electrostatic interactions between the Eu(III) probe and the analyte.

The ¹H NMR signals of diethyl phosphonate (H(5) methylenes) and H(1) in close proximity of phosphonate were the most shifted signals of CCNPh upon coordination of Eu(III) (**Fig. 5** and **Table 3**). Peaks enlargement due to the paramagnetic character of Eu(III) and, possibly, to the presence of different kinds of complexes in equilibrium in solution are observed. The shift for H(7) located at the bicyclic junction was weak and did not allow to conclude whether the carbonyl group is involved in the coordination of Eu(III) or not. The prediction of ¹H NMR signals is very difficult because Lanthanide Induced Shift (LIS) is dependent of the dihedral angle formed by the donor group, the Eu(III) metallic core and the studied proton.^[12] Similarly to the IR data, the ¹H NMR spectrum of Eu(III) : CCNPh complex compared to free CCNPh ligand confirms that only the phosphoryl group is strongly involved in the coordination of the Eu(III) cation.

In ¹³C NMR, the most important NMR shifts were observed for carbons located close to the phosphoryl group, namely C(1) and C(5). A $\Delta\delta$ of -0.5 ppm was recorded for the C(9) carbonyl (**Table 3**).

The ³¹P peak was shifted to the negative chemical shifts region, from +27.75 ppm for the free CCNPh to -60.80 ppm for the complex ($|\Delta\delta| = 88.55$ ppm, see Supporting information: **Fig. S3**) and enlarged upon addition of the paramagnetic agent Eu(III). The very important displacement of ³¹P NMR peak is a proof of the phosphoryl group coordination to the Eu(III) metallic core.

The great LIS of protons and phosphorus atom have been used for the determination of the complex stoichiometry. LIS (ppm) is defined as the difference between the observed signal and one reference (*i.e.* signals of the

stereochemistry problems.^[11] Compared to other types of shift reagents, such as aromatic or diamagnetic compounds, Eu(III)-based reagents allowed to record NMR spectra with a good resolution and large shift of signal after coordination of Eu(III) to various donor functions or by electrostatic interactions between the Eu(III) probe and the analyte.

The ¹H NMR signals of diethyl phosphonate (H(5) methylenes) and H(1) in close proximity of phosphonate were the most shifted signals of CCNPh upon coordination of Eu(III) (**Fig. 5** and **Table 3**). Peaks enlargement due to the paramagnetic character of Eu(III) and, possibly, to the presence of different kinds of complexes in equilibrium in solution are observed. The shift for H(7) located at the bicyclic junction was weak and did not allow to conclude whether the carbonyl group is involved in the coordination of Eu(III) or not. The prediction of ¹H NMR signals is very difficult because Lanthanide Induced Shift (LIS) is dependent of the dihedral angle formed by the donor group, the Eu(III) metallic core and the studied proton.^[12] Similarly to the IR data, the ¹H NMR spectrum of Eu(III) : CCNPh complex compared to free CCNPh ligand confirms that only the phosphoryl group is strongly involved in the coordination of the Eu(III) cation.

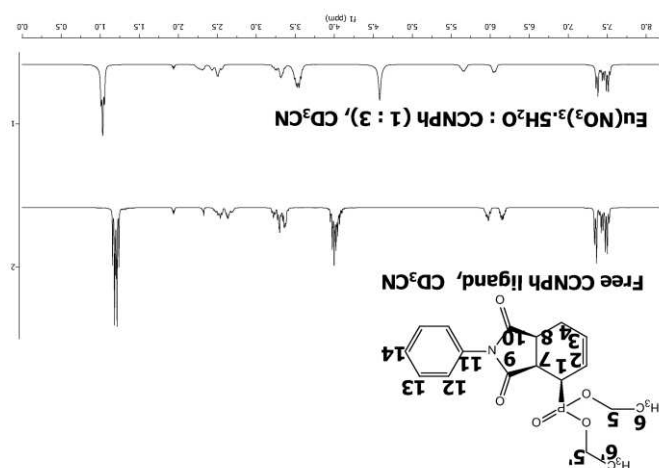
In ¹³C NMR, the most important NMR shifts were observed for carbons located close to the phosphoryl group, namely C(1) and C(5). A $\Delta\delta$ of -0.5 ppm was recorded for the C(9) carbonyl (**Table 3**).

The ³¹P peak was shifted to the negative chemical shifts region, from +27.75 ppm for the free CCNPh to -60.80 ppm for the complex ($|\Delta\delta| = 88.55$ ppm, see Supporting information: **Fig. S3**) and enlarged upon addition of the paramagnetic agent Eu(III). The very important displacement of ³¹P NMR peak is a proof of the phosphoryl group coordination to the Eu(III) metallic core.

The great LIS of protons and phosphorus atom have been used for the determination of the complex stoichiometry. LIS (ppm) is defined as the difference between the observed signal and one reference (*i.e.* signals of the

The same result was obtained by ^1H NMR titration using H(1) proton (located at the α -position of the phosphonate ester) as the probe (see Supporting information: **Fig. S2**). This is consistent with the previous HRMS analyses which showed the presence of [1M : 1L] and [1M : 2L] complexes including solvent molecules, in solution and gas phase.^[8b]

Fig. 5 ^1H NMR of the free CCNPh and Eu(III) : CCNPh complex (300 MHz, CD_3CN).



free CCNPh). This observed NMR shift was plotted as a function of the concentrations ratio $[\text{Eu(III)}] / [\text{CCNPh}]$ to afford a titration curve. The ligand concentration was considered constant during the whole titration and aliquots of a concentrated Eu(III) solution were successively added. LIS using ^{31}P NMR has first been monitored (**Fig. 6** and see Supporting information: **Fig. S4**). Interestingly, the experimentally determined stoichiometry in solution obtained from a linear regression of the titration curve (**Fig. 6**) was $[\text{Eu(III)}] / [\text{CCNPh}] = 0.49$, corresponding to a [1M : 2L] complex, contaminated by $\leq 5\%$ of [1M : 3L] complex.

free CCNPh). This observed NMR shift was plotted as a function of the concentrations ratio $[\text{Eu(III)}] / [\text{CCNPh}]$ to afford a titration curve.

The ligand concentration was considered constant during the whole titration and aliquots of a concentrated Eu(III) solution were successively added. LIS using ^{31}P NMR has first been monitored (**Fig. 6** and see Supporting information: **Fig. S4**). Interestingly, the experimentally determined stoichiometry in solution obtained from a linear regression of the titration curve (**Fig. 6**) was $[\text{Eu(III)}] / [\text{CCNPh}] = 0.49$, corresponding to a [1M : 2L] complex, contaminated by $\leq 5\%$ of [1M : 3L] complex.

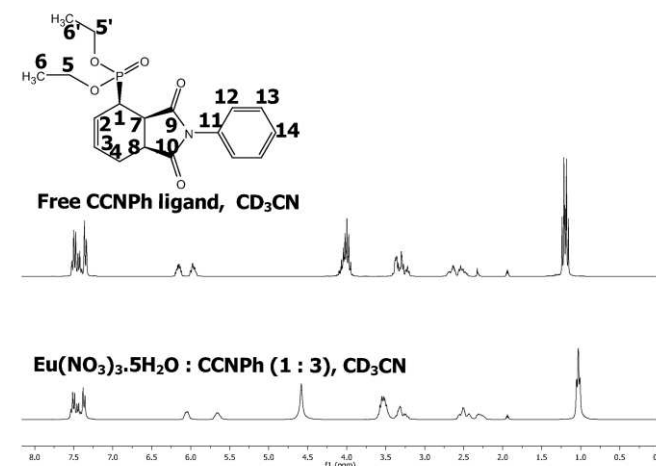


Fig. 5 ^1H NMR of the free CCNPh and Eu(III) : CCNPh complex (300 MHz, CD_3CN).

The same result was obtained by ^1H NMR titration using H(1) proton (located at the α -position of the phosphonate ester) as the probe (see Supporting information: **Fig. S2**). This is consistent with the previous HRMS analyses which showed the presence of [1M : 1L] and [1M : 2L] complexes including solvent molecules, in solution and gas phase.^[8b]

Table 3 ¹H and ¹³C NMR data of free CCNPh and its complex with Eu(III) (300 MHz, CD₃CN).

Atom number (see Fig. 5)	¹ H NMR δ (ppm)			¹³ C NMR δ (ppm)		
	CCNPh	Eu(III) : CCNPh	Δδ	CCNPh	Eu(III) : CCNPh	Δδ
10	/	/	/	179.8	179.6	-0.2
9	/	/	/	176.9	176.4	-0.5
11	/	/	/	134.0	133.7	-0.3
3	6.16	6.05	-0.11	131.3	131.7	+0.4
13	7.48	7.45	-0.03	129.9	130.1	+0.2
14	7.35	7.37	-0.02	129.3	129.7	+0.4
12	7.44	7.50	-0.06	128.1	128.1	0.0
2	5.95	5.66	-0.29	124.5	124.1	-0.4
5	4.01	3.53	-0.48	63.5	64.6	+1.1
5'				62.8	64.1	+1.3
7	3.36	3.31	-0.05	41.5	41.9	+0.4
8	3.30	3.31	+0.01	39.3	39.6	+0.3
1	3.38	2.50	-0.88	34.7	31.8	-2.9
4	2.61	2.43	-0.18	22.8	23.4	+0.6
4'	2.60	2.31	-0.29			
6	1.22	1.03	-0.19	16.9	16.2	-0.4
6'	1.19	1.03	-0.16	16.5	16.2	-0.3

Due to the solution viscosity, NMR analyses at low temperature (for increasing the 1M : 3L contribution) could not be performed. Thus, different stoichiometries of Eu(III) : CCNPh complex have been observed at room temperature depending on the nature of the phase (for the solid state: 1M : 3L and in acetonitrile: 1M : 2L), whereas for the DPIP ligand the 1M : 3L stoichiometry was reported, in the solid state and in acetonitrile, by the team

Atom number (see Fig. 5)	¹ H NMR δ (ppm)			¹³ C NMR δ (ppm)		
	CCNPh	Eu(III) : CCNPh	Δδ	CCNPh	Eu(III) : CCNPh	Δδ
10	/	/	/	179.8	179.6	-0.2
9	/	/	/	176.9	176.4	-0.5
11	/	/	/	134.0	133.7	-0.3
3	6.16	6.05	-0.11	131.3	131.7	+0.4
13	7.48	7.45	-0.03	129.9	130.1	+0.2
14	7.35	7.37	-0.02	129.3	129.7	+0.4
12	7.44	7.50	-0.06	128.1	128.1	0.0
2	5.95	5.66	-0.29	124.5	124.1	-0.4
5	4.01	3.53	-0.48	63.5	64.6	+1.1
5'				62.8	64.1	+1.3
7	3.36	3.31	-0.05	41.5	41.9	+0.4
8	3.30	3.31	+0.01	39.3	39.6	+0.3
1	3.38	2.50	-0.88	34.7	31.8	-2.9
4	2.61	2.43	-0.18	22.8	23.4	+0.6
4'	2.60	2.31	-0.29			
6	1.22	1.03	-0.19	16.9	16.2	-0.4
6'	1.19	1.03	-0.16	16.5	16.2	-0.3

Table 3 ¹H and ¹³C NMR data of free CCNPh and its complex with Eu(III) (300 MHz, CD₃CN).

of S. Lis. ^[7b] To confirm this unexpected behaviour of CCNPh, a photoluminescence study of Eu(III) : CCNPh coordination complex in acetonitrile has been performed.

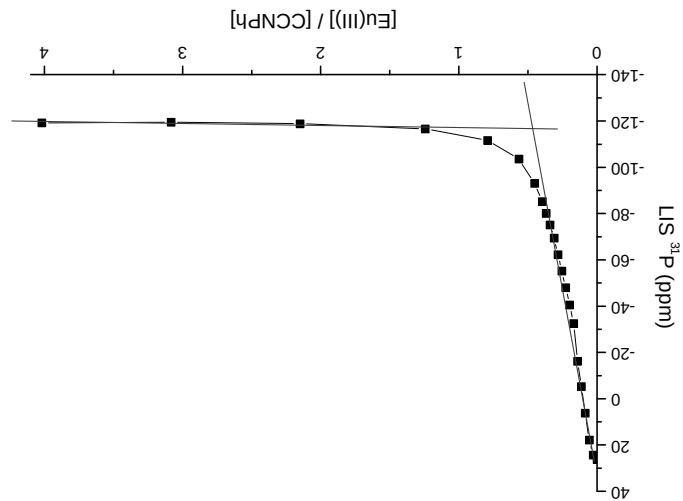


Fig. 6 LIS of ³¹P NMR observed upon addition of aliquots of a Eu(III) solution to a fixed amount of CCNPh (0.69 M).

2. Photoluminescence of Eu(III) : CCNPh coordination complex

Excitation spectra were recorded in the solid state (with detection at λ_{em} = 617 nm). For Eu(III) nitrate and Eu(III) : CCNPh complex (**Fig. 7**), numerous peaks are observed, corresponding to the Eu(III) transitions. The relative intensities of all Eu(III) transitions were altered upon addition of CCNPh ligand; so the Eu(III) environment is well changed by the coordination of CCNPh.

Emission spectra in the solid state of Eu(III) nitrate, free CCNPh and Eu(III): CCNPh complex were recorded with excitation at λ_{exc} = 395 nm and λ_{exc} = 465 nm, respectively, which are the major absorption bands of

of S. Lis. ^[7b] To confirm this unexpected behaviour of CCNPh, a photoluminescence study of Eu(III) : CCNPh coordination complex in acetonitrile has been performed.

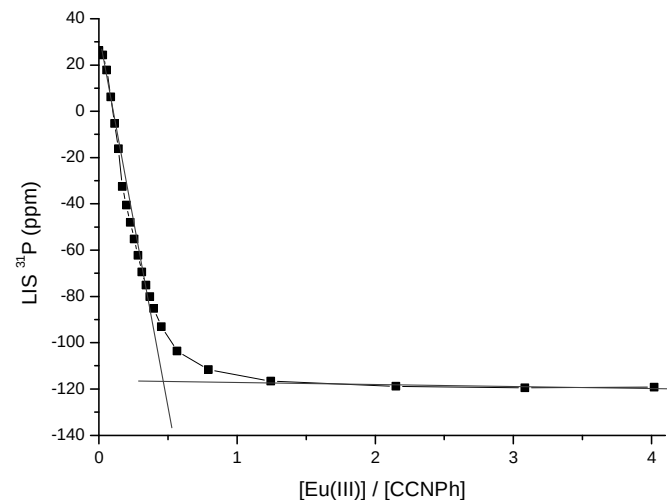


Fig. 9 LIS of ³¹P NMR observed upon addition of aliquots of a Eu(III) solution to a fixed amount of CCNPh (0.69 M).

2. Photoluminescence of Eu(III) : CCNPh coordination complex

Excitation spectra were recorded in the solid state (with detection at λ_{em} = 617 nm). For Eu(III) nitrate and Eu(III) : CCNPh complex (**Fig. 7**), numerous peaks are observed, corresponding to the Eu(III) transitions. The relative intensities of all Eu(III) transitions were altered upon addition of CCNPh ligand; so the Eu(III) environment is well changed by the coordination of CCNPh.

Emission spectra in the solid state of Eu(III) nitrate, free CCNPh and Eu(III): CCNPh complex were recorded with excitation at λ_{exc} = 395 nm and λ_{exc} = 465 nm, respectively, which are the major absorption bands of

Eu(III) salt.^[13] The characteristic emission bands of Eu(III) were observed at 595 nm ($^5D_0 \rightarrow ^7F_1$), 618 nm ($^5D_0 \rightarrow ^7F_2$) and 697 nm ($^5D_0 \rightarrow ^7F_4$). The most intense band attributed to the $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ transition was responsible for the emission of the coordination complex Eu(III) : CCNPh in the red.^[13] Under excitation of Eu(III) metallic core, the luminescence intensity of the complex is the same as free Eu(III) salt (**Fig. 8**). Interestingly, excitation at $\lambda_{exc} = 276$ nm, corresponding to the maximum absorption of the free ligand, gave a strong increase of the $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ band of the complex compared to free Eu(III) salt (**Fig. 9**). This luminescence enhancement, of about 13 times, could result from an energy transfer from the ligand to the metallic core (antenna effect) and is an additional proof of the coordination of Eu(III) metallic core with CCNPh ligand (see Supporting information: **Fig. S7**). Indeed, the main conditions required for the occurrence of an antenna effect are fulfilled (see Supporting information: **Fig. S5**).^[14] A similar, but 7-times higher, antenna effect has already been reported in the case of Eu(III) : DPiP complex upon excitation of the ligand at 310 nm.^[7b]

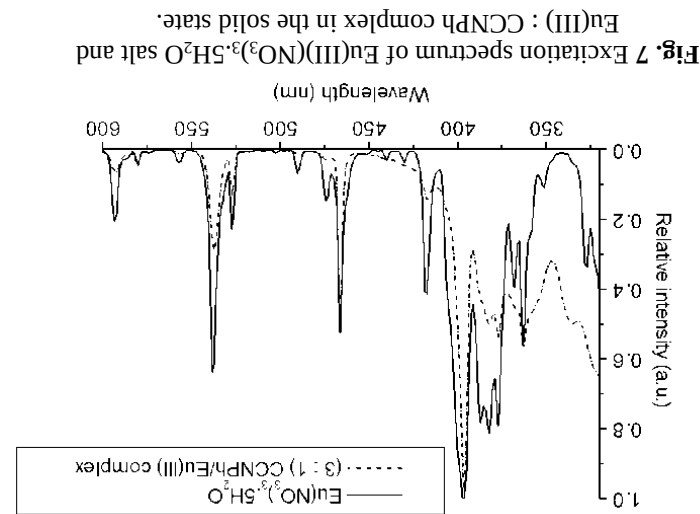


Fig. 7 Excitation spectrum of Eu(III)(NO₃)₃.5H₂O salt and Eu(III) : CCNPh complex in the solid state.

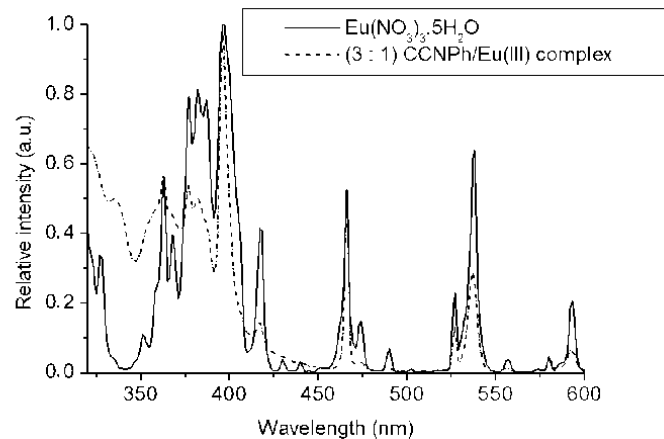


Fig. 7 Excitation spectrum of Eu(III)(NO₃)₃.5H₂O salt and Eu(III) : CCNPh complex in the solid state.

Fig. 9 Photoluminescence spectra of CCNPh, Eu(III) nitrate and Eu(III) : CCNPh complex : emission mode, excitation at 276 nm, solid state.

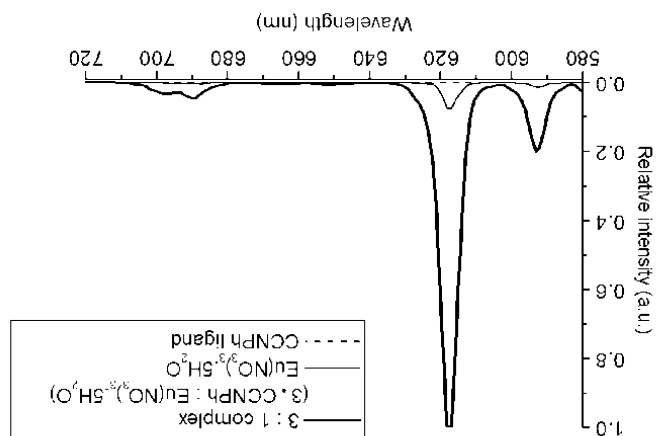


Fig. 8 Photoluminescence spectra of ligand CCNPh, Eu(III) nitrate and the 1M : 3L complex Eu(III) : CCNPh: emission mode, excitation at 465 nm, solid state. The same spectra are recorded with excitation at 395 nm. For sake of clarity, the complex spectrum was shifted of +0.02 a.u.

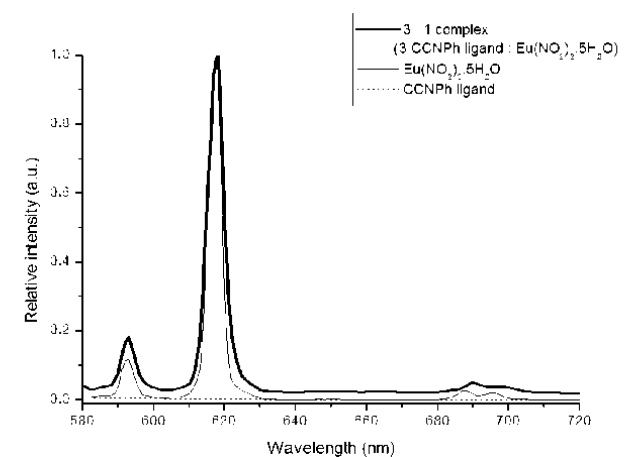
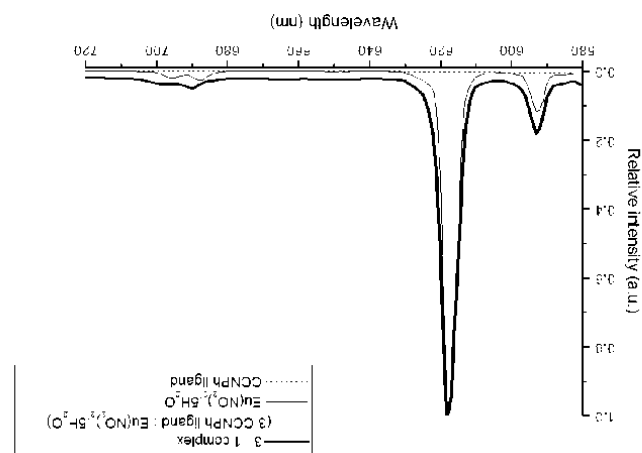


Fig. 8 Photoluminescence spectra of ligand CCNPh, Eu(III) nitrate and the 1M : 3L complex Eu(III) : CCNPh: emission mode, excitation at 465 nm, solid state. The same spectra are recorded with excitation at 395 nm. For sake of clarity, the complex spectrum was shifted of +0.02 a.u.

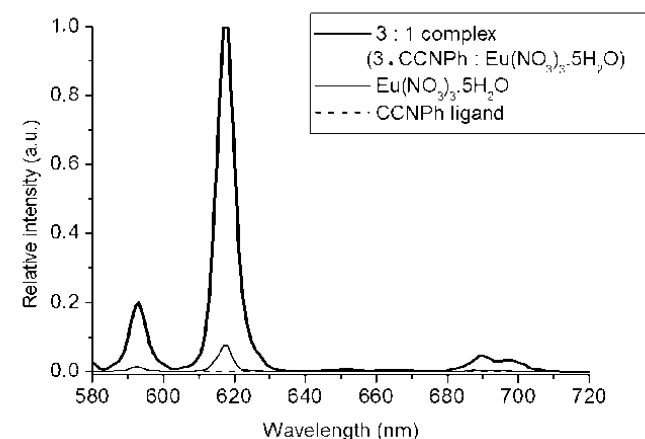


Fig. 9 Photoluminescence spectra of CCNPh, Eu(III) nitrate and Eu(III) : CCNPh complex : emission mode, excitation at 276 nm, solid state.

Titration in acetonitrile was made by monitoring the luminescence intensity changes of Eu(III) major peak ($^5D_0 \rightarrow ^7F_2$) as a function of Eu(III) / CCNPh concentration ratio. The Eu(III) salt concentration was kept almost constant during the titration and aliquots of a concentrated CCNPh solution were successively added. Using the antenna effect (excitation on the ligand at $\lambda_{exc} = 276$ nm), the emission spectra of Eu(III) : CCNPh coordination complex formed *in situ* showed a large increase of the Eu(III) luminescence compared to free Eu(III) salt (See Supporting information: **Fig. S8** and **Fig. S9**). The maximum of luminescence was reached for an [Eu(III) / CCNPh] molar ratio equal to 0.41, corresponding to an almost equimolar mixture of [1M : 3L] and [1M : 2L] complexes.

Conclusions

As postulated, CCNPh appears to be a good ligand of Eu(III) cation. The coordination mode of Eu(III) : CCNPh complex was determined by FT-IR, ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectroscopies: CCNPh binds strongly Eu(III) cation *via* an oxygen atom of phosphoryl group, whereas carbonyl group acts as ancillary moiety with a less stronger coordination ability compared to the phosphoryl group. The stoichiometry of Eu(III) : CCNPh complex was determined by elemental analysis in solid phase and by titrations using ^{31}P , ^1H NMR and Eu(III) luminescence in liquid phase (acetonitrile). An unusual behaviour of CCNPh was observed. Indeed different stoichiometries were found, with one Eu(III) for two CCNPh in solution and three CCNPh in the solid state. We hypothesize that the third CCNPh ligand was well coordinated to Eu(III) metal core during the treatment and evaporation process to obtain the solid sample. The simultaneous presence of 1M : 2L complex and free ligand in the solid state is less consistent due to the absence of diffraction peaks of CCNPh in the X-ray diffractogram of the amorphous Eu(III) : CCNPh complex. The coordination sphere of Eu(III) is

As postulated, CCNPh appears to be a good ligand of Eu(III) cation. The coordination mode of Eu(III) : CCNPh complex was determined by FT-IR, ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectroscopies: CCNPh binds strongly Eu(III) cation *via* an oxygen atom of phosphoryl group, whereas carbonyl group acts as ancillary moiety with a less stronger coordination ability compared to the phosphoryl group. The stoichiometry of Eu(III) : CCNPh complex was determined by elemental analysis in solid phase and by titrations using ^{31}P , ^1H NMR and Eu(III) luminescence in liquid phase (acetonitrile). An unusual behaviour of CCNPh was observed. Indeed different stoichiometries were found, with one Eu(III) for two CCNPh in solution and three CCNPh in the solid state. We hypothesize that the third CCNPh ligand was well coordinated to Eu(III) metal core during the treatment and evaporation process to obtain the solid sample. The simultaneous presence of 1M : 2L complex and free ligand in the solid state is less consistent due to the absence of diffraction peaks of CCNPh in the X-ray diffractogram of the amorphous Eu(III) : CCNPh complex. The coordination sphere of Eu(III) is

Conclusions

Titration in acetonitrile was made by monitoring the luminescence intensity changes of Eu(III) major peak ($^5D_0 \rightarrow ^7F_2$) as a function of Eu(III) / CCNPh concentration ratio. The Eu(III) salt concentration was kept almost constant during the titration and aliquots of a concentrated CCNPh solution were successively added. Using the antenna effect (excitation on the ligand at $\lambda_{exc} = 276$ nm), the emission spectra of Eu(III) : CCNPh coordination complex formed *in situ* showed a large increase of the Eu(III) luminescence compared to free Eu(III) salt (See Supporting information: **Fig. S8** and **Fig. S9**). The maximum of luminescence was reached for an [Eu(III) / CCNPh] molar ratio equal to 0.41, corresponding to an almost equimolar mixture of [1M : 3L] and [1M : 2L] complexes.

Ph), 6.16-6.15 (1 H, m, CH=CH), 6.01 (1 H, dd, $^3J_{\text{H,H}} = 9.7$ Hz and $^3J_{\text{H,P}} = 4.9$ Hz, CH=CH), 4.18-4.09 (2 H, m, PO(OCH₂CH₃)₂), 4.10-4.01 (2 H, m, PO(OCH₂CH₃)₂), 3.35 (1 H, dtd, $^3J_{\text{H,P}} = 26.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 3.5$ Hz, CHP), 3.27 (1 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ and 3.8 Hz, CH at cycle junction), 3.20 (1 H, dtd, $^2J_{\text{H,P}} = 22.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, CH at cycle junction), 2.80-2.76 (1 H, m, CH₂), 2.55-2.51 (1 H, m, CH₂), 1.24 (3 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.0$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 1.21 (3 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.1$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂)). FT-IR, ¹³C and ³¹P NMR, HRMS analysis are described in the reference 7b.

Eu(NO₃)₃·5H₂O (99.9 %) was purchased from Aldrich. Acetonitrile p.a. grade was used without further purification.

A CCNPh solution was prepared by dissolving of the white CCNPh solid (150 mg, 0.413 mmol) in 1 mL of acetonitrile (0.413 M). A Eu(III) solution was prepared by dissolving the salt (58.9 mg) in 1 mL of acetonitrile (0.138 M). The complex was obtained by mixing equivalent amounts of both solutions (1 : 3 molar ratio of Eu(III) : CCNPh). The mixture was stirred for 1h at room temperature and allowed to slowly concentrate in air. Addition of diethyl ether allowed the coordination complex to precipitate. The solid was filtered then washed twice with diethyl ether. The obtained white powder (92 % yield) was dried under vacuum and stored in a desiccator.

Equipments

Elemental analysis (C, H, N, P, Eu) was performed at Medac Ltd laboratory, Chobham (UK).

Infrared spectra (IR) were recorded by transmittance on a Shimadzu FTIR-84005 equipment using KBr pellets (resolution of 0.8 cm⁻¹).

Absorption spectra in acetonitrile were recorded on a Varian Cary 50 Conc UV-Vis spectrophotometer and Shimadzu spectrophotometer UV-vis 1700 PharmaSpec. Photoluminescence spectra (excitation and emission) in solid state were recorded on a Fluorolog®-3 spectrophotometer (Jobin Yvon

solid state were recorded on a Fluorolog®-3 spectrophotometer (Jobin Yvon 1700 PharmaSpec. Photoluminescence spectra (excitation and emission) in Conc UV-Vis spectrophotometer and Shimadzu spectrophotometer UV-vis Absorption spectra in acetonitrile were recorded on a Varian Cary 50 FTIR-84005 equipment using KBr pellets (resolution of 0.8 cm⁻¹).

Infrared spectra (IR) were recorded by transmittance on a Shimadzu laboratory, Chobham (UK).

Elemental analysis (C, H, N, P, Eu) was performed at Medac Ltd

Equipments

% yield) was dried under vacuum and stored in a desiccator. filtered then washed twice with diethyl ether. The obtained white powder (92 1h at room temperature and allowed to slowly concentrate in air. Addition of solutions (1 : 3 molar ratio of Eu(III) : CCNPh). The mixture was stirred for M). The complex was obtained by mixing equivalent amounts of both was prepared by dissolving the salt (58.9 mg) in 1 mL of acetonitrile (0.138 (150 mg, 0.413 mmol) in 1 mL of acetonitrile (0.413 M). A Eu(III) solution A CCNPh solution was prepared by dissolving of the white CCNPh solid grade was used without further purification.

Eu(NO₃)₃·5H₂O (99.9 %) was purchased from Aldrich. Acetonitrile p.a. analysis are described in the reference 7b.

Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.1$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂)). FT-IR, ¹³C and ³¹P NMR, HRMS $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.0$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 1.21 (3 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ junction), 2.80-2.76 (1 H, m, CH₂), 2.55-2.51 (1 H, m, CH₂), 1.24 (3 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, CH at cycle 3.20 (1 H, dtd, $^2J_{\text{H,P}} = 22.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, CH at cycle 3.5 Hz, CHP), 3.27 (1 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ and 3.8 Hz, CH at cycle junction), PO(OCH₂CH₃)₂), 3.35 (1 H, dtd, $^3J_{\text{H,P}} = 26.2$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 8.6$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 3.5$ Hz, CHP), 3.27 (1 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 9.2$ and 3.8 Hz, CH at cycle junction), 3.20 (1 H, dtd, $^2J_{\text{H,P}} = 22.0$ Hz, $^3J_{\text{H,H}} = 6.8$ Hz and $^4J_{\text{H,H}} = 2.7$ Hz, CH at cycle 2.80-2.76 (1 H, m, CH₂), 2.55-2.51 (1 H, m, CH₂), 1.24 (3 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.0$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂), 1.21 (3 H, td, $^3J_{\text{H,H}} = 7.0$ Hz and $^4J_{\text{H,P}} = 3.1$ Hz, PO(OCH₂CH₃)₂)). FT-IR, ¹³C and ³¹P NMR, HRMS

Chemical shifts (δ ppm) were reported in ppm from acetonitrile as the internal standard at $\delta = 1.94$ ppm for the ^1H spectra and at $\delta = 118.26$ ppm (CN) for the ^{13}C spectra. The ^{13}C spectra were obtained with broadband proton decoupling (D1 = 5 sec). A reference 1D ^{31}P spectrum was measured with a solution of 85% H_3PO_4 placed in a coaxial insert; the top of the ^{31}P peak was calibrated to 0 ppm. The value of SR found in the Bruker processing parameters (Procpars) was recorded. Next time a 1D ^{31}P spectrum was measured, there was no need to place a coaxial insert, as one needs to input the recorded value of SR in the processing parameters of the new spectrum. The chemical shift of ^{31}P in our samples was determined with Lorentzien and Gaussian simulations using *Origin 6.0* software from each ^{31}P spectrum. This chemical shift was reported as a function of the concentration ratio of Eu(III) / CCNPh. In the titration curve, the curvature

The initial NMR sample was prepared by dissolving of 100 mg CCNPh in 400 μL of CD_3CN , giving a 0.69 M reference solution for which the ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectra were recorded. The titration of CCNPh by Eu(III) was performed via successive additions of 5 μL of a 1.56 M $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution in CD_3CN (0.03 equiv of Eu(III) by addition). The ^1H and ^{31}P spectra were acquired with the same parameters as the reference NMR spectrum. Larger volume of the Eu(III) solution or $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solid were directly added for the last titration points.

Titration procedure using ^1H and ^{31}P NMR spectroscopy:

Titration methodologies

NMR spectra were recorded on a *Bruker AVANCE II 300* spectrometer (operating at 300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C and 121 MHz for ^{31}P). NMR titrations were run on a *Bruker DRX spectrometer* (operating at 500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C and 202 MHz for ^{31}P) equipped with a 5 mm z-gradient BBO probe.

Horiba). Emission spectra in acetonitrile were recorded on a *Varian Cary Eclipse* spectrophotometer.

Horiba). Emission spectra in acetonitrile were recorded on a *Varian Cary Eclipse* spectrophotometer.

NMR spectra were recorded on a *Bruker AVANCE II 300* spectrometer (operating at 300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C and 121 MHz for ^{31}P). NMR titrations were run on a *Bruker DRX spectrometer* (operating at 500 MHz for ^1H , 125 MHz for ^{13}C and 202 MHz for ^{31}P) equipped with a 5 mm z-gradient BBO probe.

Titration methodologies

Titration procedure using ^1H and ^{31}P NMR spectroscopy:

The initial NMR sample was prepared by dissolving of 100 mg CCNPh in 400 μL of CD_3CN , giving a 0.69 M reference solution for which the ^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectra were recorded. The titration of CCNPh by Eu(III) was performed via successive additions of 5 μL of a 1.56 M $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution in CD_3CN (0.03 equiv of Eu(III) by addition). The ^1H and ^{31}P spectra were acquired with the same parameters as the reference NMR spectrum. Larger volume of the Eu(III) solution or $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solid were directly added for the last titration points.

Chemical shifts (δ ppm) were reported in ppm from acetonitrile as the internal standard at $\delta = 1.94$ ppm for the ^1H spectra and at $\delta = 118.26$ ppm (CN) for the ^{13}C spectra. The ^{13}C spectra were obtained with broadband proton decoupling (D1 = 5 sec). A reference 1D ^{31}P spectrum was measured with a solution of 85% H_3PO_4 placed in a coaxial insert; the top of the ^{31}P peak was calibrated to 0 ppm. The value of SR found in the Bruker processing parameters (Procpars) was recorded. Next time a 1D ^{31}P spectrum was measured, there was no need to place a coaxial insert, as one needs to input the recorded value of SR in the processing parameters of the new spectrum. The chemical shift of ^{31}P in our samples was determined with Lorentzien and Gaussian simulations using *Origin 6.0* software from each ^{31}P spectrum. This chemical shift was reported as a function of the concentration ratio of Eu(III) / CCNPh. In the titration curve, the curvature

change point was determined with linear regression effected with the help of *Origin 6.0* program.

Titration procedure using photoluminescence (emission mode):

Solutions for luminescence studies were prepared by mixing appropriate amounts of Eu(III) salt and CCNPh in acetonitrile. All the measurements were performed at room temperature. The emission spectra were measured in 1 cm path-length quartz cells, in photo counts.

A $2.02 \cdot 10^{-3}$ M $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution in acetonitrile was titrated by a 1.36 M CCNPh solution in acetonitrile. The emission spectra were recorded in the Eu(III) photoluminescence region (550-750 nm). The equipment parameters were kept constant during the complete titration (excitation: 276 nm, power: 580 V, slits: 10/10 and scans speed: Medium). The intensity of ($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$) major Eu(III) emission band was determined with Gaussian and Lorentzian simulations using *Origin 6.0* software from each emission spectrum. The intensity of this band, corrected by a dilution factor, was reported as a function of the concentration ratio of Eu(III) / CCNPh. The procedure was repeated to measure the emission after each addition of 9 μL of the ligand solution.

Acknowledgments

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S.–FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009. Dr. Cécile Le Duff is acknowledged for her help in NMR spectrum acquisition.

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: [^{31}P spectra, ^1H and ^{31}P NMR titration curves and photoluminescence data are recorded in the Supporting information.]. See DOI: 10.1039/b000000x/

change point was determined with linear regression effected with the help of *Origin 6.0* program.

Titration procedure using photoluminescence (emission mode):

Solutions for luminescence studies were prepared by mixing appropriate amounts of Eu(III) salt and CCNPh in acetonitrile. All the measurements were performed at room temperature. The emission spectra were measured in 1 cm path-length quartz cells, in photo counts.

A $2.02 \cdot 10^{-3}$ M $\text{Eu}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ solution in acetonitrile was titrated by a 1.36 M CCNPh solution in acetonitrile. The emission spectra were recorded in the Eu(III) photoluminescence region (550-750 nm). The equipment parameters were kept constant during the complete titration (excitation: 276 nm, power: 580 V, slits: 10/10 and scans speed: Medium). The intensity of ($^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$) major Eu(III) emission band was determined with Gaussian and Lorentzian simulations using *Origin 6.0* software from each emission spectrum. The intensity of this band, corrected by a dilution factor, was reported as a function of the concentration ratio of Eu(III) / CCNPh. The procedure was repeated to measure the emission after each addition of 9 μL of the ligand solution.

Acknowledgments

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S.–FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009. Dr. Cécile Le Duff is acknowledged for her help in NMR spectrum acquisition.

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: [^{31}P spectra, ^1H and ^{31}P NMR titration curves and photoluminescence data are recorded in the Supporting information.]. See DOI: 10.1039/b000000x/

IX. 4 Autres résultats: complexe de coordination {CCNPyr : Eu(III)}

Dans le but d'améliorer l'effet antenne, le groupement R = Ph du ligand CCNPh est remplacé par le groupement pyrène (ligand CCNPyr), qui présente une plus forte absorption (par exemple pour la transition S_0-S_4 , $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 244 \text{ nm}$ ($133619 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, cyclohexane; $84573 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, acetonitrile) comparée au ligand CCNPh.

Le même mode opératoire est utilisé pour la préparation de complexes Eu(III) : CCNPyr (cf. partie IX.3). Le complexe sous forme solide a été analysé par les mêmes méthodes analytiques que précédemment, c'est-à-dire par la spectroscopie IR, l'analyse élémentaire et par la photoluminescence.

Le principal shift IR observé correspond à la bande phosphoryle tandis que de faibles shifts sont visibles pour les bandes carbonyles (**Table IX.1.**). Les bandes nitrates sont superposées avec « l'empreinte IR » du ligand CCNPyr, donc aucune conclusion n'est possible sur la présence et/ou la nature des nitrates dans le complexe de coordination. La fonction phosphoryle est un bon groupement coordonnant du cation Eu(III) tandis que le carbonyle, le plus proche de la fonction phosphoryle, coordine l'Eu(III) mais de façon moins intense. Les mêmes conclusions ont déjà été formulées lors de l'analyse du spectre IR du complexe Eu(III) : CCNPh.

Comme précédemment pour le complexe CCNPh : Eu(III), le ligand CCNPyr et le nitrate d'Eu(III) sont des solides cristallins tandis que le complexe CCNPyr : Eu(III) est un solide amorphe (**Figure IX.3**).

IX. 4 Autres résultats: complexe de coordination {CCNPyr : Eu(III)}

Comme précédemment pour le complexe CCNPh : Eu(III), le ligand CCNPyr et le nitrate d'Eu(III) sont des solides cristallins tandis que le complexe CCNPyr : Eu(III) est un solide amorphe (**Figure IX.3**).

Le principal shift IR observé correspond à la bande phosphoryle tandis que de faibles shifts sont visibles pour les bandes carbonyles (**Table IX.1.**). Les bandes nitrates sont superposées avec « l'empreinte IR » du ligand CCNPyr, donc aucune conclusion n'est possible sur la présence et/ou la nature des nitrates dans le complexe de coordination. La fonction phosphoryle est un bon groupement coordonnant du cation Eu(III) tandis que le carbonyle, le plus proche de la fonction phosphoryle, coordine l'Eu(III) mais de façon moins intense. Les mêmes conclusions ont déjà été formulées lors de l'analyse du spectre IR du complexe Eu(III) : CCNPh.

Dans le but d'améliorer l'effet antenne, le groupement R = Ph du ligand CCNPh est remplacé par le groupement pyrène (ligand CCNPyr), qui présente une plus forte absorption (par exemple pour la transition S_0-S_4 , $\lambda_{\text{max}} (\epsilon) = 244 \text{ nm}$ ($133619 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, cyclohexane; $84573 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, acetonitrile) comparée au ligand CCNPh.

Le même mode opératoire est utilisé pour la préparation de complexes Eu(III) : CCNPyr (cf. partie IX.3). Le complexe sous forme solide a été analysé par les mêmes méthodes analytiques que précédemment, c'est-à-dire par la spectroscopie IR, l'analyse élémentaire et par la photoluminescence.

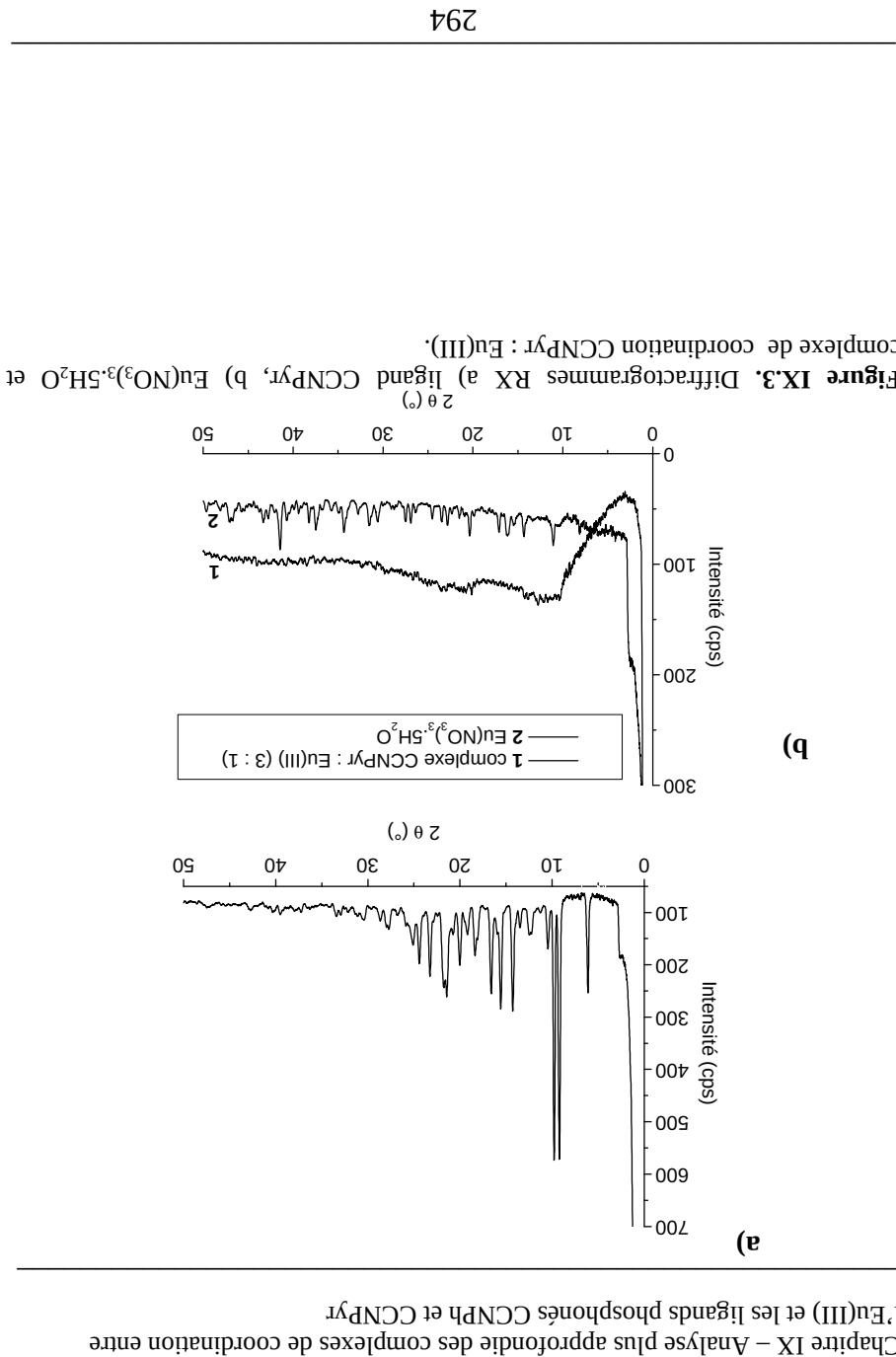
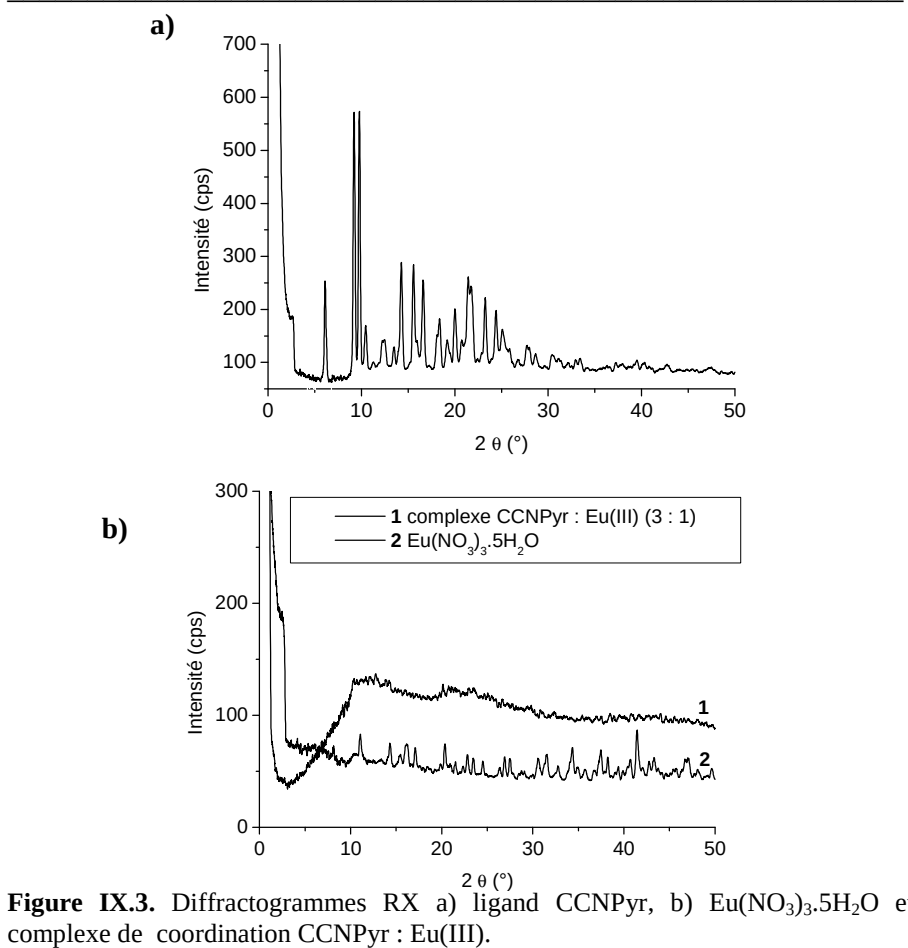


Table IX.1. Données IR du ligand CCNPyr et de son complexe avec le nitrate d’Eu(III) pentahydraté.

Ligand CCNPyr		Complex Eu(III) : CCNPyr		$\Delta\nu$
1785.48	C=O	1783.79	C=O	-1.69
1707.85	C=O	1711.71	C=O	-3.86
1251.47	P=O	1189.62	P=O	-61.9
1057.40	P-O-C	1055.23	P-O-C	-2.17
1028.95	P-O-C	1026.30	P-O-C	+2.65
847.11	P-O-C	847.42	P-O-C	+0.31
1440.24	P-C	1440.97	P-C	+0.73
783.29	P-C	784.01	P-C	+0.72
764.96	P-C	/	P-C	/

Les résultats de l’analyse élémentaire permettent de trouver une stœchiométrie 1 : 3 pour le complexe Eu(III) : CCNPyr à l’état solide (**Table IX.2**). Cette même stœchiométrie 1 Eu(III) pour 3 ligands a aussi été observée dans le cas du complexe Eu(III) : CCNPh.

Table IX.2. Analyse élémentaire du ligand CCNPyr et de son complexe avec le nitrate d’Eu(III) pentahydraté.

Espèce	C (%)		H (%)		N (%)		P (%)		Eu (%)	
	Calc.	Obs.	Calc.	Obs.	Calc.	Calc.	Calc.	Obs.	Calc.	Obs.
CCNPyr	68.99	64.67	5.38	5.32	2.87	2.35	6.35	5.43	/	/
Complexe [Eu(III) / CCNPyr] ^[a]	56.04	55.05	4.37	4.33	4.67	4.23	5.16	4.71	8.44	7.30

[a] Analyse calculée pour [Eu(CCNPyr)₃NO₃].

Les spectres d’excitation et d’émission du complexe Eu(III) : CCNPyr montrent une superposition des bandes du groupement pyrène et du

CCNPyr montrent une superposition des bandes du groupement pyrène et du Les spectres d’excitation et d’émission du complexe Eu(III) :

[a] Analyse calculée pour [Eu(CCNPyr) ₃ NO ₃].										
Espèce	C (%)		H (%)		N (%)		P (%)		Eu (%)	
	Calc.	Obs.	Calc.	Obs.	Calc.	Calc.	Calc.	Obs.	Calc.	Obs.
CCNPyr	68.99	64.67	5.38	5.32	2.87	2.35	6.35	5.43	/	/
Complexe [Eu(III) / CCNPyr] ^[a]	56.04	55.05	4.37	4.33	4.67	4.23	5.16	4.71	8.44	7.30

Table IX.2. Analyse élémentaire du ligand CCNPyr et de son complexe avec le nitrate d’Eu(III) pentahydraté.

Les résultats de l’analyse élémentaire permettent de trouver une stœchiométrie 1 : 3 pour le complexe Eu(III) : CCNPyr à l’état solide (**Table IX.2**). Cette même stœchiométrie 1 Eu(III) pour 3 ligands a aussi été observée dans le cas du complexe Eu(III) : CCNPh.

Espèce	C (%)		H (%)		N (%)		P (%)		Eu (%)	
	Calc.	Obs.	Calc.	Obs.	Calc.	Calc.	Calc.	Obs.	Calc.	Obs.
CCNPyr	68.99	64.67	5.38	5.32	2.87	2.35	6.35	5.43	/	/
Complexe [Eu(III) / CCNPyr] ^[a]	56.04	55.05	4.37	4.33	4.67	4.23	5.16	4.71	8.44	7.30

Table IX.1. Données IR du ligand CCNPyr et de son complexe avec le nitrate d’Eu(III) pentahydraté.

Chapitre IX – Analyse plus approfondie des complexes de coordination entre l’Eu(III) et les ligands phosphonés CCNPh et CCNPyr

cation Eu(III): l'effet antenne ne peut donc pas être exploité (**Figures IX.4. et IX.5.**). En effet l'excitation du groupement pyrène ne peut être faite sélectivement et l'Eu(III) se retrouve lui aussi excité ce qui minimise le possible effet antenne. En conclusion de cette partie, le remplacement du groupement phényle par un groupement pyrène dans la structure du ligand « demi-cage », ne permet pas l'augmentation de l'effet antenne observé pour le complexe Eu(III) : CCNPh.

IX.5 Conclusion

L'hypothèse de départ émise n'a pas été vérifiée: la structure « demi-cage » des ligands CCNPh et CCNPyr ne permet pas d'améliorer les propriétés luminescentes et en particulier l'effet antenne important observé pour le complexe Eu(III) : DPIP décrit précédemment dans la littérature. Cependant la coordination entre les groupements ester phosphonique et carbonyle avec le cation Eu^{3+} a été démontrée par FT-IR et RMN et les nombres de coordination ont été déterminés en phase solide par analyse élémentaire et en solution par dosages en RMN ^1H ou ^{31}P ainsi que par photoluminescence (en mode émission). Cette diminution d'effet antenne pour ces deux ligands peut être expliquée par différentes hypothèses:

- Faible absorbance du ligand CCNPh.
- Superposition des bandes de l'Eu(III) et du pyrène dans les spectres d'excitation et d'émission du complexe Eu(III) : CCNPyr .
- Le substrat CCNR possèderait un état triplet plus bas en énergie que celui du substrat DPIP, créant ainsi une différence d'énergie plus faible entre l'état triplet, le plus bas en énergie, du substrat et le niveau $^5\text{D}_j$ accepteur du cation Ln^{3+} . ^[V] Cette différence d'énergie plus faible permettrait un transfert d'électrons en retour de l'état excité de l'Eu^{3+*} vers le substrat CCNR et donc diminuerait l'efficacité de l'effet antenne. Dans le cas du substrat DPIP, la barrière énergétique serait plus élevée

Dans le cas du substrat DPIP, la barrière énergétique serait plus élevée vers le substrat CCNR et donc diminuerait l'efficacité de l'effet antenne. permettrait un transfert d'électrons en retour de l'état excité de l'Eu^{3+*} accepteur du cation Ln^{3+} . ^[V] Cette différence d'énergie plus faible entre l'état triplet, le plus bas en énergie, du substrat et le niveau $^5\text{D}_j$ celui du substrat DPIP, créant ainsi une différence d'énergie plus faible que Le substrat CCNR possèderait un état triplet plus bas en énergie que d'excitation et d'émission du complexe Eu(III) : CCNPyr .

- Superposition des bandes de l'Eu(III) et du pyrène dans les spectres
- Faible absorbance du ligand CCNPh.

pour ces deux ligands peut être expliquée par différentes hypothèses: photoluminescence (en mode émission). Cette diminution d'effet antenne élémentaire et en solution par dosages en RMN ^1H ou ^{31}P ainsi que par nombres de coordination ont été déterminés en phase solide par analyse carbonyle avec le cation Eu^{3+} a été démontrée par FT-IR et RMN et les Cependant la coordination entre les groupements ester phosphonique et pour le complexe Eu(III) : DPIP décrit précédemment dans la littérature. propriétés luminescentes et en particulier l'effet antenne important observé « des ligands CCNPh et CCNPyr ne permet pas d'améliorer les L'hypothèse de départ émise n'a pas été vérifiée: la structure « demi-

IX.5 Conclusion

le complexe Eu(III) : CCNPh.

« demi-cage », ne permet pas l'augmentation de l'effet antenne observé pour groupement phényle par un groupement pyrène dans la structure du ligand possible effet antenne. En conclusion de cette partie, le remplacement du sélectivement et l'Eu(III) se retrouve lui aussi excité ce qui minimise le et IX.5.). En effet l'excitation du groupement pyrène ne peut être faite cation Eu(III): l'effet antenne ne peut donc pas être exploité (**Figures IX.4.**

entre le niveau de l'état triplet le plus bas du substrat et le niveau ^5D_j de l'accepteur empêchant le retour d'électrons du niveau excité de l'Eu³⁺ vers le substrat, permettant un effet antenne plus efficace.

Même si la corrélation entre efficacité de la luminescence et niveau d'énergie de l'état triplet du substrat reste peu claire pour une série de complexes d'Eu³⁺, il a été précédemment observé que lorsque le niveau d'énergie de l'état triplet le plus bas du substrat était plus faible que celle du niveau ^5D_j accepteur du cation Ln³⁺, l'efficacité de la luminescence diminuerait.^[V]

Dans le but d'augmenter l'effet antenne, le design d'une série de nouveaux substrats a été imaginé (*cf.* **chapitre VII**) de sorte qu'une fonction supplémentaire, coordinante du cation Eu³⁺, se trouve à proximité dans l'espace du cation métallique Eu³⁺, en utilisant un linker entre la structure cage et la fonction additionnelle. Les complexes formés avec différents cations métalliques ont été testés par HRMS-ESI et la détermination du nombre de coordination a été réalisée pour le substrat le plus prometteur à l'aide de la photoluminescence (en mode émission) en solution (*cf.* **chapitre VII**).

Dans le but d'augmenter l'effet antenne, le design d'une série de nouveaux substrats a été imaginé (*cf.* **chapitre VII**) de sorte qu'une fonction supplémentaire, coordinante du cation Eu³⁺, se trouve à proximité dans l'espace du cation métallique Eu³⁺, en utilisant un linker entre la structure cage et la fonction additionnelle. Les complexes formés avec différents cations métalliques ont été testés par HRMS-ESI et la détermination du nombre de coordination a été réalisée pour le substrat le plus prometteur à l'aide de la photoluminescence (en mode émission) en solution (*cf.* **chapitre VII**).

entre le niveau de l'état triplet le plus bas du substrat et le niveau ^5D_j de l'accepteur empêchant le retour d'électrons du niveau excité de l'Eu³⁺ vers le substrat, permettant un effet antenne plus efficace.

Même si la corrélation entre efficacité de la luminescence et niveau d'énergie de l'état triplet du substrat reste peu claire pour une série de complexes d'Eu³⁺, il a été précédemment observé que lorsque le niveau d'énergie de l'état triplet le plus bas du substrat était plus faible que celle du niveau ^5D_j accepteur du cation Ln³⁺, l'efficacité de la luminescence diminuerait.^[V]

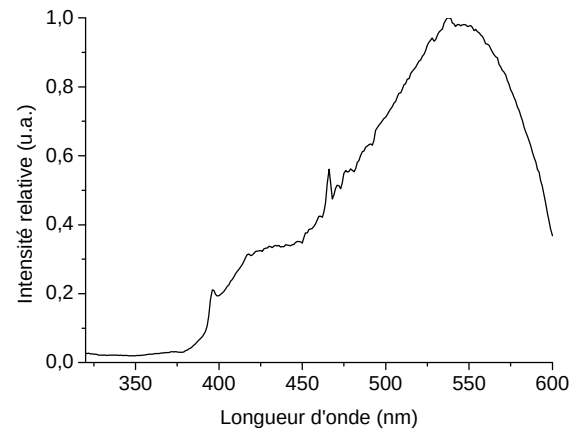


Figure IX.4. Spectre d'excitation du complexe CCNPyr : Eu(III) 3 : 1 à l'état solide (photoluminescence, émission à 617 nm).

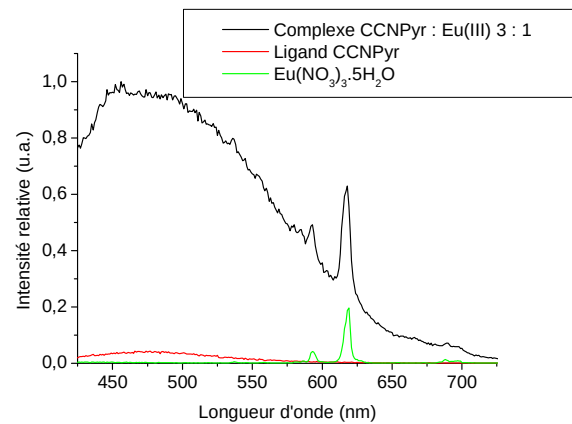


Figure IX.5. Spectre d'émission du complexe CCNPyr : Eu(III) 3 : 1 à l'état solide (photoluminescence, excitation à 395 nm)

Figure IX.5. Spectre d'émission du complexe CCNPyr : Eu(III) 3 : 1 à l'état solide (photoluminescence, excitation à 395 nm)

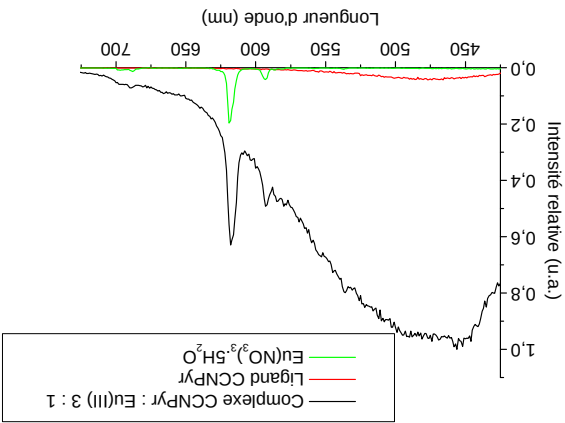
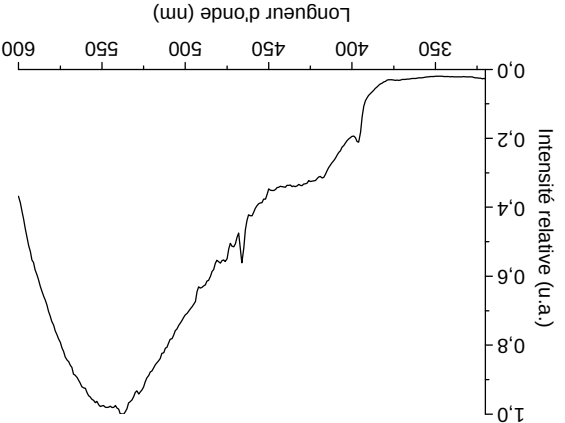


Figure IX.4. Spectre d'excitation du complexe CCNPyr : Eu(III) 3 : 1 à l'état solide (photoluminescence, émission à 617 nm).



IX.6 Références bibliographiques

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffres romains pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

- [I] (a) Hatton, J.V.; Richards, R.E. *Mol. Phys.* **1962**, 5, 2, 153-159. (b) Dean, F.M.; Varma, R.S. *Tetrahedron* **1982**, 38, 14, 2069-2081.
- [II] (a) Abraham, R.J.; Bedford, G.R.; Wright, B. *Org. Magn. Resonance* **1982**, 18, 1, 45–52. (b) Ratni, H.; Jodry, J.J.; Lacour, J.; Kündig, E.P. *Organometallics* **2000**, 19, 3997-3999. (c) Wenzel, T.J.; Wenzel, B.T. *Chirality* **2009**, 21, 1, 6–10.
- [III] Hinckley, C.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5160.
- [IV] Woods, M.; Woessner, D.E.; Zhao, P.; Pasha, A.; Yang, M.-Y.; Huang, C.-H.; Vasality, O.; Morrow, J.R.; Sherry, A.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10155-10162.
- [V] Latva, M.; Takalo, H.; Mikkala, V.-M.; Matachescu, C.; Rodriguez-Ubis, J.C.; Kankare, J. *J. Lumin.* **1997**, 75, 149-169.
- [VI] McConell, H.M.; Robertson, R.E. *J. Chem. Phys.* **1958**, 29, 1361.
- [VII] Hinckley, C.C.; Klotz, M.R.; Patill, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 10, 2417-2420.
- [VIII] Fermi, E. *Z. Phys.* **1930**, 60, 320.
- [IX] Armitage, I.; Dunsmore, G.; Hall, L.D. *Chem. Ind. (London)* **1972**, 79.
- [1] (a) Clearfield, A.; Demadis, K.D. *Metal Phosphonate Chemistry: From Synthesis to Applications*, ed. RSC Publishing, Cambridge, **2012**. (b) Mao, J.-G.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1493. (b) Clearfield, A. *J. Alloy. Compd.* **2006**, 418, 128. (c) Clearfield, A. *Dalton Trans.* **2008**, 44, 6089. (d) Rao, B.V.; Paita, N.; Puri, D.M.; Sharma, N. D. *Transition Met. Chem.* **1988**, 13, 281. (e) Galezowska, J.; Gumienna-Kontecka, E. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 1, 105. (f) Vioux, A.; Le Bideau, J.; Mutin, P.M.; Leclercq D. *Hybrid Organic-Inorganic Materials Based on Organophosphorus compounds Derivative in Top. Curr. Chem., New Aspects in Phosphorus Chemistry IV*, **2004**, 232, 145. (g) Gagnon, K.J.; Perry, H.P.; Clearfield, A. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1034–1054.

IX.6 Références bibliographiques

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffres romains pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

- [I] (a) Hatton, J.V.; Richards, R.E. *Mol. Phys.* **1962**, 5, 2, 153-159. (b) Dean, F.M.; Varma, R.S. *Tetrahedron* **1982**, 38, 14, 2069-2081.
- [II] (a) Abraham, R.J.; Bedford, G.R.; Wright, B. *Org. Magn. Resonance* **1982**, 18, 1, 45–52. (b) Ratni, H.; Jodry, J.J.; Lacour, J.; Kündig, E.P. *Organometallics* **2000**, 19, 3997-3999. (c) Wenzel, T.J.; Wenzel, B.T. *Chirality* **2009**, 21, 1, 6–10.
- [III] Hinckley, C.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 5160.
- [IV] Woods, M.; Woessner, D.E.; Zhao, P.; Pasha, A.; Yang, M.-Y.; Huang, C.-H.; Vasality, O.; Morrow, J.R.; Sherry, A.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10155-10162.
- [V] Latva, M.; Takalo, H.; Mikkala, V.-M.; Matachescu, C.; Rodriguez-Ubis, J.C.; Kankare, J. *J. Lumin.* **1997**, 75, 149-169.
- [VI] McConell, H.M.; Robertson, R.E. *J. Chem. Phys.* **1958**, 29, 1361.
- [VII] Hinckley, C.C.; Klotz, M.R.; Patill, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 10, 2417-2420.
- [VIII] Fermi, E. *Z. Phys.* **1930**, 60, 320.
- [IX] Armitage, I.; Dunsmore, G.; Hall, L.D. *Chem. Ind. (London)* **1972**, 79.
- [1] (a) Clearfield, A.; Demadis, K.D. *Metal Phosphonate Chemistry: From Synthesis to Applications*, ed. RSC Publishing, Cambridge, **2012**. (b) Mao, J.-G.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 1493. (b) Clearfield, A. *J. Alloy. Compd.* **2006**, 418, 128. (c) Clearfield, A. *Dalton Trans.* **2008**, 44, 6089. (d) Rao, B.V.; Paita, N.; Puri, D.M.; Sharma, N. D. *Transition Met. Chem.* **1988**, 13, 281. (e) Galezowska, J.; Gumienna-Kontecka, E. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 1, 105. (f) Vioux, A.; Le Bideau, J.; Mutin, P.M.; Leclercq D. *Hybrid Organic-Inorganic Materials Based on Organophosphorus compounds Derivative in Top. Curr. Chem., New Aspects in Phosphorus Chemistry IV*, **2004**, 232, 145. (g) Gagnon, K.J.; Perry, H.P.; Clearfield, A. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1034–1054.

- [2] (a) Yin, P.; Tian, Y.; Wang, Z.; Qu, R.; Liu, X.; Xu, Q.; Tang, Q. *Mater. Chem. Phys.* **2011**, 129, 168. (b) Ferrah, N.; Abderrahim, O.; Amine Didi, M.; Villemin D. *Desalination* **2011**, 269, 17. (c) Amar, H.; Benzakour, J.; Derja, A.; Villemin, D.; Moreau, B.; Braisaz, T. *Corros. Eng. Sci. Tech.* **2006**, 41, 4, 291. (d) Demadis, K.D.; Katarachia, S.D. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 627.
- [3] Penicaud, V.; Massiot, D.; Gelbard, G.; Odobel, F.; Bujoli B. *J. Mol. Struct.* **1998**, 470, 31. (b) Bujoli, B.; Roussière, H.; Montavon, G.; Laïb, S.; Janvier, P.; Alonso, B.; Fayon, F.; Petit, M.; Massiot, D.; Bouler, J.-M.; Guicheux, J.; Gauthier, O.; Lane, S.M.; Nonglaton, G.; Pipelier, M.; Léger, J.; Talham, D.R.; Tellier C. *Prog. Solid State Chem.* **2006**, 34, 257.
- [4] Talanova, G.G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3550. (b) Lukeš, I.; Kotek, J.; Vojtišek, P.; Hermann, P. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 216–217, 287.
- [5] (a) Karayannis, N.M.; Owens, C.; Pytlewski, L.L.; Labes, M.M. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1969**, 31, 2767. (b) Mikulski, M.; Harris, N.; Sandford, P.; Iaconiznsi, F.J.; Karayannis, N.M. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1979**, 42, 1361. (c) Hnatejko, Z.; Lis, S.; Pawlicki, G.; Meinrath G. *J. Alloys Compd* **2008**, 451, 395–399. (d) Mikulski, C.M.; Henry, W.; Pytlewski, L.L.; Karayannis N.M. *Transition Met. Chem.* **1977**, 2, 135-140. (e) Andres, J.; Chauvin, A.-S. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 10082–10090. (f) Less, A.M.J.; Kresinski, R.A.; Platt, A.W.G. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1457. (g) Laforgia, M.; Cerasino, L.; Margiotta, N.; Capozzi, M.A.M.; Cardellicchio, C.; Naso, F.; Natile, G. *Eur J. Inorg. Chem.* **2004**, 3445.
- [6] (a) Hix, G.B.; Turner, A.; Kariuki, B.M.; Tremayne, M.; MacLean E.J. *J. Mat. Chem.* **2002**, 12, 3220-3227. (b) Jaffres, P.-A.; Caignaert, V.; Villemin D. *Chem. Commun.* **1999**, 1997-1998.
- [7] (a) Pawlicki, G.; Lis, S. *Opt. Mater.* **2011**, 33, 1544. (b) Lis, S.; Pawlicki, G. *J. Luminescence* **2010**, 130, 832-838.
- [8] (a) Monbaliu, J.-C.; Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert J. *Target in Heterocyclic Systems (THS)*, Attonasi, O. A.; Spinelli, D.; Eds, **2010**, 14, pp. 49-79. (b) Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140.

- [2] (a) Yin, P.; Tian, Y.; Wang, Z.; Qu, R.; Liu, X.; Xu, Q.; Tang, Q. *Mater. Chem. Phys.* **2011**, 129, 168. (b) Ferrah, N.; Abderrahim, O.; Amine Didi, M.; Villemin D. *Desalination* **2011**, 269, 17. (c) Amar, H.; Benzakour, J.; Derja, A.; Villemin, D.; Moreau, B.; Braisaz, T. *Corros. Eng. Sci. Tech.* **2006**, 41, 4, 291. (d) Demadis, K.D.; Katarachia, S.D. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon Relat. Elem.* **2004**, 179, 627.
- [3] Penicaud, V.; Massiot, D.; Gelbard, G.; Odobel, F.; Bujoli B. *J. Mol. Struct.* **1998**, 470, 31. (b) Bujoli, B.; Roussière, H.; Montavon, G.; Laïb, S.; Janvier, P.; Alonso, B.; Fayon, F.; Petit, M.; Massiot, D.; Bouler, J.-M.; Guicheux, J.; Gauthier, O.; Lane, S.M.; Nonglaton, G.; Pipelier, M.; Léger, J.; Talham, D.R.; Tellier C. *Prog. Solid State Chem.* **2006**, 34, 257.
- [4] Talanova, G.G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3550. (b) Lukeš, I.; Kotek, J.; Vojtišek, P.; Hermann, P. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 216–217, 287.
- [5] (a) Karayannis, N.M.; Owens, C.; Pytlewski, L.L.; Labes, M.M. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1969**, 31, 2767. (b) Mikulski, M.; Harris, N.; Sandford, P.; Iaconiznsi, F.J.; Karayannis, N.M. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1979**, 42, 1361. (c) Hnatejko, Z.; Lis, S.; Pawlicki, G.; Meinrath G. *J. Alloys Compd* **2008**, 451, 395–399. (d) Mikulski, C.M.; Henry, W.; Pytlewski, L.L.; Karayannis N.M. *Transition Met. Chem.* **1977**, 2, 135-140. (e) Andres, J.; Chauvin, A.-S. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 10082–10090. (f) Less, A.M.J.; Kresinski, R.A.; Platt, A.W.G. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1457. (g) Laforgia, M.; Cerasino, L.; Margiotta, N.; Capozzi, M.A.M.; Cardellicchio, C.; Naso, F.; Natile, G. *Eur J. Inorg. Chem.* **2004**, 3445.
- [6] (a) Hix, G.B.; Turner, A.; Kariuki, B.M.; Tremayne, M.; MacLean E.J. *J. Mat. Chem.* **2002**, 12, 3220-3227. (b) Jaffres, P.-A.; Caignaert, V.; Villemin D. *Chem. Commun.* **1999**, 1997-1998.
- [7] (a) Pawlicki, G.; Lis, S. *Opt. Mater.* **2011**, 33, 1544. (b) Lis, S.; Pawlicki, G. *J. Luminescence* **2010**, 130, 832-838.
- [8] (a) Monbaliu, J.-C.; Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert J. *Target in Heterocyclic Systems (THS)*, Attonasi, O. A.; Spinelli, D.; Eds, **2010**, 14, pp. 49-79. (b) Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5140.

- [9](a) Beck, J.; Maton, L.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Amino Acids* **2011**, 40, 679. (b) Borett, V.T.; Colton, R.; Traeger, J.C. *Eur. Mass Spectrom.* **1995**, 1, 131.
- [10] Carauta, A.N.M.; de Souza, V.; Hollauer, E.; Téllez, S.C. *Spectrochim. Acta Part A* 2004, **60**, 41–51.
- [11] (a) Morill, T.C *Lanthanide shift reagents in stereochemical analysis, Methods in stereochemical analysis*, VCH publishers, New-York **1986**, vol. 5. (b) Shapiro, B.L.; Johnston, M.D. Jr. *J. Am Chem. Soc.* **1972**, 94, 23, 8191. (c) Armitage, I.; Dunsmore, L.D.; Hall, L.D.; Marshall, A.G.; *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2119. (d) Johnston, M.D. Jr.; Shapiro, B.L.; Shapiro, M.J.; Proulx, T.W.; Godwin, A.D.; Pearce, H.L. *J. Am Chem. Soc.* **1975**, 97, 3, 542. (e) Apsimon, J.W.; Beirbeck, H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 8, 581.
- [12] (a) Amin, H.B.; Al-showiman, S.S.; Al-Najjar, I.M. *J. Chem. Soc. Pak.* **1983**, 5, 3, 201. (b) Heldman, D.A.; Gilde, H-G. *J. Chem. Educ.* **1980**, 57, 5, 390. (c) Schaeffer, C.D.; Yoder, C.H. *J. Chem. Educ.* **1985**, 62, 6, 537. (d) Raber, D.J.; Johnston, M.D.; Campbell, C.M.; Guida, A.; Jockson, G.F.; Janks, C.M.; Perry, J.W.; Propeck, G.J.; Raber, N.K.; Schwalke, M.A.; Sutton, P.M. *Monatsh. Chem.* **1980**, 111, 43.
- [13] Vicentini, G.; Zinner, L.B.; Zukerman-Schpector, J.; Zinner, K. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 196, 353–382.
- [14] (a) Lakowicz, J.R. *Principles of fluorescence spectroscopy*, 4th printing, Springer ed., **2006**, XXVI, 954 p, chapter 13: Energy transfer, p 433-475. (b) Bünzli, J.-C.G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 1048.
- [15] Miller, C.W.; Joensson, E.S.; Hoyle, C.E.; Viswanathan, K.; Valente, E.J. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 14, 2707.
- [16] Leznoff, C.C.; Greenberg, S.; Khouw, B.; Lever, A.B.P. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1705.
- [17] Estramareix, B.; Therisod, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 13, 3857.

- [9](a) Beck, J.; Maton, L.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Amino Acids* **2011**, 40, 679. (b) Borett, V.T.; Colton, R.; Traeger, J.C. *Eur. Mass Spectrom.* **1995**, 1, 131.
- [10] Carauta, A.N.M.; de Souza, V.; Hollauer, E.; Téllez, S.C. *Spectrochim. Acta Part A* 2004, **60**, 41–51.
- [11] (a) Morill, T.C *Lanthanide shift reagents in stereochemical analysis, Methods in stereochemical analysis*, VCH publishers, New-York **1986**, vol. 5. (b) Shapiro, B.L.; Johnston, M.D. Jr. *J. Am Chem. Soc.* **1972**, 94, 23, 8191. (c) Armitage, I.; Dunsmore, L.D.; Hall, L.D.; Marshall, A.G.; *Can. J. Chem.* **1972**, 50, 2119. (d) Johnston, M.D.; Campbell, C.M.; Guida, A.; Jockson, G.F.; Janks, C.M.; Perry, J.W.; Propeck, G.J.; Raber, N.K.; Schwalke, M.A.; Sutton, P.M. *Monatsh. Chem.* **1980**, 111, 43.
- [12] (a) Amin, H.B.; Al-showiman, S.S.; Al-Najjar, I.M. *J. Chem. Soc. Pak.* **1983**, 5, 3, 201. (b) Heldman, D.A.; Gilde, H-G. *J. Chem. Educ.* **1980**, 57, 5, 390. (c) Schaeffer, C.D.; Yoder, C.H. *J. Chem. Educ.* **1985**, 62, 6, 537. (d) Raber, D.J.; Johnston, M.D.; Campbell, C.M.; Guida, A.; Jockson, G.F.; Janks, C.M.; Perry, J.W.; Propeck, G.J.; Raber, N.K.; Schwalke, M.A.; Sutton, P.M. *Monatsh. Chem.* **1980**, 111, 43.
- [13] Vicentini, G.; Zinner, L.B.; Zukerman-Schpector, J.; Zinner, K. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 196, 353–382.
- [14] (a) Lakowicz, J.R. *Principles of fluorescence spectroscopy*, 4th printing, Springer ed., **2006**, XXVI, 954 p, chapter 13: Energy transfer, p 433-475. (b) Bünzli, J.-C.G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 1048.
- [15] Miller, C.W.; Joensson, E.S.; Hoyle, C.E.; Viswanathan, K.; Valente, E.J. *J. Phys. Chem. B* **2001**, 105, 14, 2707.
- [16] Leznoff, C.C.; Greenberg, S.; Khouw, B.; Lever, A.B.P. *Can. J. Chem.* **1987**, 65, 1705.
- [17] Estramareix, B.; Therisod, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 13, 3857.

**VERS DES MATERIAUX
LUMINESCENTS ?**

CHAPITRE X

CHAPITRE X

**VERS DES MATERIAUX
LUMINESCENTS ?**

Dans le but de répondre à la problématique de l'étude des interactions fondamentales présentes dans des matériaux de type « hôte / invité » : différentes espèces invitées ont été sélectionnées puis insérées dans la matrice polymère Copo C₆-H, choisie pour sa solubilité dans le méthanol ainsi que pour la bonne reproductibilité des diffractogrammes RX obtenus. De plus les échantillons des matériaux de type « hôte / invité » sont obtenus sous forme de poudres, ce qui permet de tester leur homogénéité par diffraction des rayons X. Ces mêmes échantillons sont utilisés tels quels lors des études de photoluminescence en phase solide.

X.1. Insertion de complexes de l'Europium (III) dans la matrice Copo C₆-H

X.1.1 Littérature: Intérêt de l'Eu(III) en chimie des matériaux

X.1.1.1 L'Eu(III) comme dopant dans des polymères

Les complexes d'Eu(III) sont souvent utilisés comme dopants dans divers polymères dans le but de créer des matériaux conducteurs d'ions ou possédant des propriétés optiques, en particulier utilisés pour la conception de matériaux pour lasers. Après addition du complexe de Ln(III) comme dopant, les polymères créés forment des polyélectrolytes dont les propriétés structurales sont décrites comme principalement déterminées par l'environnement local du Ln(III) dans le polymère. ^[I] L'ensemble des matériaux décrits sont mis sous forme de films solides dans le but d'éventuelles applications optiques.

Parmi les différents types de polymères utilisés avec un dopant de type complexe d'Eu(III), on peut distinguer quatre grandes classes de polymères: les polymères hydrophobes (polyéthylène (PE) ^[II] et polystyrène (PS) ^[III]), les polymères hydrophiles (polyméthacrylate de méthyle (PMMA) ^[IV], polyhydroxybutyrate (PHB) ^[V], polyoxyde d'éthylène (PEO) ^[VI] ou polyoxyde de propylène (PPO) ^[VII]), les copolymères à blocs avec des régions hydrophobes et hydrophiles ^[VIII] (bloc hydrophobe de type styrène et bloc hydrophile de type bisphénol A-carbonate (C), oxyde d'éthylène (EO), vinylpyridine (VP), styrène sulfoné (SuS), méthacrylate de méthyle (MMA)) et autres types de polymères (hydrogels: méthacrylate de méthyle-co-2-(hydroxyéthyl)méthacrylate ^[VIII]).

Dans le but de répondre à la problématique de l'étude des interactions fondamentales présentes dans des matériaux de type « hôte / invité » : différentes espèces invitées ont été sélectionnées puis insérées dans la matrice polymère Copo C₆-H, choisie pour sa solubilité dans le méthanol ainsi que pour la bonne reproductibilité des diffractogrammes RX obtenus. De plus les échantillons des matériaux de type « hôte / invité » sont obtenus sous forme de poudres, ce qui permet de tester leur homogénéité par diffraction des rayons X. Ces mêmes échantillons sont utilisés tels quels lors des études de photoluminescence en phase solide.

X.1. Insertion de complexes de l'Europium (III) dans la matrice Copo C₆-H

X.1.1 Littérature: Intérêt de l'Eu(III) en chimie des matériaux

X.1.1.1 L'Eu(III) comme dopant dans des polymères

Les complexes d'Eu(III) sont souvent utilisés comme dopants dans divers polymères dans le but de créer des matériaux conducteurs d'ions ou possédant des propriétés optiques, en particulier utilisés pour la conception de matériaux pour lasers. Après addition du complexe de Ln(III) comme dopant, les polymères créés forment des polyélectrolytes dont les propriétés structurales sont décrites comme principalement déterminées par l'environnement local du Ln(III) dans le polymère. ^[I] L'ensemble des matériaux décrits sont mis sous forme de films solides dans le but d'éventuelles applications optiques.

Parmi les différents types de polymères utilisés avec un dopant de type complexe d'Eu(III), on peut distinguer quatre grandes classes de polymères: les polymères hydrophobes (polyéthylène (PE) ^[II] et polystyrène (PS) ^[III]), les polymères hydrophiles (polyméthacrylate de méthyle (PMMA) ^[IV], polyhydroxybutyrate (PHB) ^[V], polyoxyde d'éthylène (PEO) ^[VI] ou polyoxyde de propylène (PPO) ^[VII]), les copolymères à blocs avec des régions hydrophobes et hydrophiles ^[VIII] (bloc hydrophobe de type styrène et bloc hydrophile de type bisphénol A-carbonate (C), oxyde d'éthylène (EO), vinylpyridine (VP), styrène sulfoné (SuS), méthacrylate de méthyle (MMA)) et autres types de polymères (hydrogels: méthacrylate de méthyle-co-2-(hydroxyéthyl)méthacrylate ^[VIII]).

pour expliquer les différences de luminescence entre les différents polymères dopés avec des complexes d'Eu(III).

X.1.1.2 Des polymères comportant dans leur structure des fonctions ligands de l'Eu(III)

Pour garantir une homogénéité du matériau hybride créé, ainsi qu'une coordination correcte de l'Eu(III), plus récemment de nouveaux polymères fonctionnalisés ont été synthétisés avec dans leur structure des groupements coordonnant de l'Eu(III), permettant de former des complexes d'Eu(III) soit entre une chaîne de polymère, et des ligands organiques, soit entre plusieurs chaînes de polymère. Des fonctions de type carboxylate^[XIIa], acétylacétonate^[XIIb] ou bipyridine^[XIIc] ont été ajoutées lors de la préparation de ces nouveaux polymères. Par exemple, un polymère étoilé a été synthétisé autour d'un complexe initial d'Eu³⁺ et grâce à l'utilisation d'un processus d'empreinte moléculaire, ce polymère devient alors un capteur sélectif d'un produit phosphoné insecticide: le dichrotophos. La variation de l'intensité de la luminescence des pics d'Eu³⁺ entre le complexe Eu(III) / dichrotophos et l'Eu(III) coordonné par le polymère permet de détecter la présence du dichrotophos en solution dans des solvants organiques. Dans la même idée: des complexes d'Eu(III) silylés ont été emprisonnés dans des polymères obtenus par la voie sol-gel pour la préparation de verres inorganiques possédant des propriétés de luminescence d'intérêt.^[XIII]

X.1.1.3 Les métallopolymères à base d'Eu(III): vers les MOF

De petites molécules organiques^[XIVa-c] ou des oligomères^[XIVd] possédant deux ou de multiples fonctions chélatantes de l'Eu(III) peuvent être assemblés à l'aide de plusieurs cations Eu³⁺ pour former des métallopolymères avec des structures 1D (structure de type ruban), 2D (structure de type lamellaire ou ouverte), ou 3D (structure poreuse).^[XIV] Comme précédemment les fonctions les plus couramment utilisées sont les carboxylates^[XIVa-c] mais les fonctions azotées telles que les amines et imines peuvent être aussi employées^[XIVd].

pour expliquer les différences de luminescence entre les différents polymères dopés avec des complexes d'Eu(III).

X.1.1.2 Des polymères comportant dans leur structure des fonctions ligands de l'Eu(III)

Pour garantir une homogénéité du matériau hybride créé, ainsi qu'une coordination correcte de l'Eu(III), plus récemment de nouveaux polymères fonctionnalisés ont été synthétisés avec dans leur structure des groupements coordonnant de l'Eu(III), permettant de former des complexes d'Eu(III) soit entre une chaîne de polymère, et des ligands organiques, soit entre plusieurs chaînes de polymère. Des fonctions de type carboxylate^[XIIa], acétylacétonate^[XIIb] ou bipyridine^[XIIc] ont été ajoutées lors de la préparation de ces nouveaux polymères. Par exemple, un polymère étoilé a été synthétisé autour d'un complexe initial d'Eu³⁺ et grâce à l'utilisation d'un processus d'empreinte moléculaire, ce polymère devient alors un capteur sélectif d'un produit phosphoné insecticide: le dichrotophos. La variation de l'intensité de la luminescence des pics d'Eu³⁺ entre le complexe Eu(III) / dichrotophos et l'Eu(III) coordonné par le polymère permet de détecter la présence du dichrotophos en solution dans des solvants organiques. Dans la même idée: des complexes d'Eu(III) silylés ont été emprisonnés dans des polymères obtenus par la voie sol-gel pour la préparation de verres inorganiques possédant des propriétés de luminescence d'intérêt.^[XIII]

X.1.1.3 Les métallopolymères à base d'Eu(III): vers les MOF

De petites molécules organiques^[XIVa-c] ou des oligomères^[XIVd] possédant deux ou de multiples fonctions chélatantes de l'Eu(III) peuvent être assemblés à l'aide de plusieurs cations Eu³⁺ pour former des métallopolymères avec des structures 1D (structure de type ruban), 2D (structure de type lamellaire ou ouverte), ou 3D (structure poreuse).^[XIV] Comme précédemment les fonctions les plus couramment utilisées sont les carboxylates^[XIVa-c] mais les fonctions azotées telles que les amines et imines peuvent être aussi employées^[XIVd].

X.1.1.4 Généralités sur les spectres d'émission (photoluminescence) de l'Eu³⁺

Après excitation de l'Eu(III) ou d'un de ses ligands (cas d'un transfert intramoléculaire d'énergie du ligand vers l'Eu(III) ou effet antenne), les spectres d'émission des complexes d'Eu(III) présentent un ensemble de bandes fines, avec de fortes intensités de luminescence, correspondant aux transitions ⁵D₀-⁷F_n de l'Eu(III) (**Figure X.1**). Les longueurs d'onde de ces bandes d'émission sont relativement peu sensibles aux modifications de l'environnement autour du cœur métallique d'Eu(III). La présence de certaines bandes ainsi que les ratios d'intensité de bandes particulières permettent de déduire des informations sur la géométrie de l'Eu(III) dans sa première sphère de coordination.

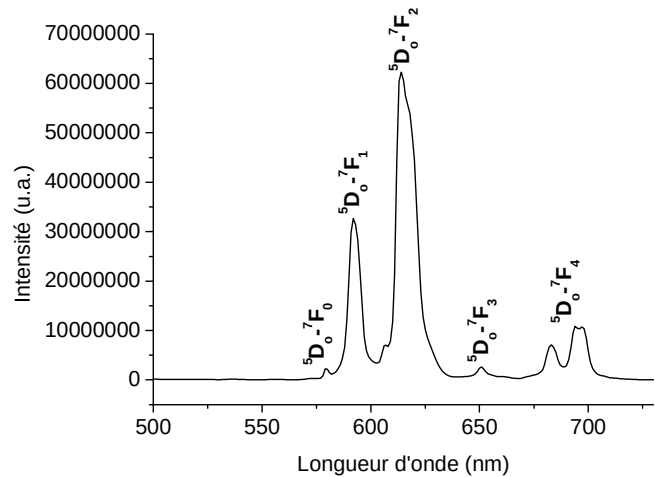
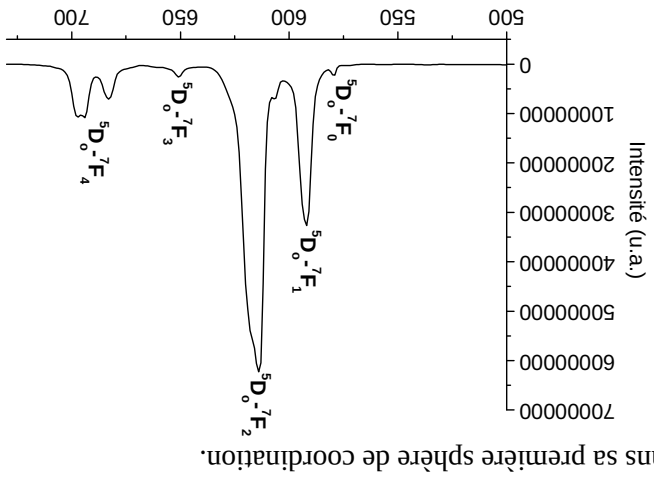


Figure X.1 Spectre d'émission du carbonate d'Eu(III) .x hydraté et attribution des bandes de l'Eu(III).

La présence de la bande ⁵D₀-⁷F₀ reflète une géométrie peu symétrique des ligands liés autour de l'Eu(III) et l'euporium n'est présent que dans un seul environnement.^[16] La bande ⁵D₀-⁷F₁ est en théorie due à la transition du dipôle magnétique et son intensité n'est pas modifiée en cas de changement de l'environnement autour du centre métallique Eu(III). Dans le cas où la bande ⁵D₀-⁷F₁ est plus intense que la bande ⁵D₀-⁷F₀, l'Eu(III) adopte une symétrie sans centre d'inversion.^[17] Les bandes ⁵D₀-⁷F_{2, 3, 4} sont en théorie dues à la transition du dipôle électronique et leurs intensités sont modifiées en cas de changement de l'environnement de l'Eu(III). Ces bandes

La présence de la bande ⁵D₀-⁷F₀ reflète une géométrie peu symétrique des ligands liés autour de l'Eu(III) et l'euporium n'est présent que dans un seul environnement.^[16] La bande ⁵D₀-⁷F₁ est en théorie due à la transition du dipôle magnétique et son intensité n'est pas modifiée en cas de changement de l'environnement autour du centre métallique Eu(III). Dans le cas où la bande ⁵D₀-⁷F₁ est plus intense que la bande ⁵D₀-⁷F₀, l'Eu(III) adopte une symétrie sans centre d'inversion.^[17] Les bandes ⁵D₀-⁷F_{2, 3, 4} sont en théorie dues à la transition du dipôle électronique et leurs intensités sont modifiées en cas de changement de l'environnement de l'Eu(III). Ces bandes

Figure X.1 Spectre d'émission du carbonate d'Eu(III) .x hydraté et attribution des bandes de l'Eu(III).



Après excitation de l'Eu(III) ou d'un de ses ligands (cas d'un transfert intramoléculaire d'énergie du ligand vers l'Eu(III) ou effet antenne), les spectres d'émission des complexes d'Eu(III) présentent un ensemble de bandes fines, avec de fortes intensités de luminescence, correspondant aux transitions ⁵D₀-⁷F_n de l'Eu(III) (**Figure X.1**). Les longueurs d'onde de ces bandes d'émission sont relativement peu sensibles aux modifications de l'environnement autour du cœur métallique d'Eu(III). La présence de certaines bandes ainsi que les ratios d'intensité de bandes particulières permettent de déduire des informations sur la géométrie de l'Eu(III) dans sa première sphère de coordination.

X.1.1.4 Généralités sur les spectres d'émission (photoluminescence) de l'Eu³⁺

Le carbonate d'Eu(III) présente des pics de diffraction pour des angles 2θ supérieurs à 10° (**Figure X.2**): il n'y a pas de superposition des pics du carbonate d'Eu(III) avec le pic relatif au Copo C₆-H ($2\theta < 10^\circ$), donc l'étude de la distance de Bragg d du copolymère hôte est possible.

X.1.2.2 Diffraction des rayons X

Le premier complexe d'Eu(III) sélectionné est un composé commercial: le carbonate d'Eu(III). Les ligands carbonates de l'espèce invitée ont pour fonction de réaliser un échange de ligands autour de l'Eu(III) en remplaçant les ligands carbonates de l'espèce invitée par les fonctions carboxylates du Copo C₆-H hôte. Les carbonates de l'espèce invitée agiraient comme des bases en déprotonant les hydrogènes acides des acides carboxyliques du polymère Copo C₆-H ce qui permettrait la complexation de l'Eu(III) au copolymère hôte. Les sous-produits résultant seraient de l'eau et du dioxyde de carbone. Le cation métallique Eu(III) serait alors dispersé de manière homogène dans le matériau hybride, empêchant une séparation des phases correspondant à l'hôte et à l'invité.

X.1.2.1 Choix de l'espèce invitée

X.1.2 Insertion du carbonate d'Eu(III) hydraté dans la matrice Copo C₆-H

Au vu des précédents résultats de polymères dopés avec des complexes d'Eu(III), nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la préparation et à l'étude de matériaux hybrides Copo C₆-H / complexe d'Eu(III).

sont aussi nommées « transitions hypersensibles ». Parmi elles, la bande $^5D_0$ - $^7F_2$ est la bande la plus intense du spectre d'émission de l'Eu(III) et est responsable de son émission caractéristique dans le rouge. Sa présence est synonyme de l'absence de centre de symétrie sur l'Eu(III) ou que l'Eu(III) adopte un centre peu symétrique. [XIIIb, c] Un coefficient de symétrie peut être estimé par calcul du ratio d'intensité des bandes $^5D_0$ - $^7F_2$ / $^5D_0$ - $^7F_1$. Si ce ratio est supérieur à 2.2, l'Eu(III) est non centrosymétrique. [XIVa, XV]

sont aussi nommées « transitions hypersensibles ». Parmi elles, la bande $^5D_0$ - $^7F_2$ est la bande la plus intense du spectre d'émission de l'Eu(III) et est responsable de son émission caractéristique dans le rouge. Sa présence est synonyme de l'absence de centre de symétrie sur l'Eu(III) ou que l'Eu(III) adopte un centre peu symétrique. [XIIIb, c] Un coefficient de symétrie peut être estimé par calcul du ratio d'intensité des bandes $^5D_0$ - $^7F_2$ / $^5D_0$ - $^7F_1$. Si ce ratio est supérieur à 2.2, l'Eu(III) est non centrosymétrique. [XIVa, XV]

Au vu des précédents résultats de polymères dopés avec des complexes d'Eu(III), nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la préparation et à l'étude de matériaux hybrides Copo C₆-H / complexe d'Eu(III).

X.1.2 Insertion du carbonate d'Eu(III) hydraté dans la matrice Copo C₆-H

X.1.2.1 Choix de l'espèce invitée

Le premier complexe d'Eu(III) sélectionné est un composé commercial: le carbonate d'Eu(III). Les ligands carbonates de l'espèce invitée ont pour fonction de réaliser un échange de ligands autour de l'Eu(III) en remplaçant les ligands carbonates de l'espèce invitée par les fonctions carboxylates du Copo C₆-H hôte. Les carbonates de l'espèce invitée agiraient comme des bases en déprotonant les hydrogènes acides des acides carboxyliques du polymère Copo C₆-H ce qui permettrait la complexation de l'Eu(III) au copolymère hôte. Les sous-produits résultant seraient de l'eau et du dioxyde de carbone. Le cation métallique Eu(III) serait alors dispersé de manière homogène dans le matériau hybride, probablement au niveau du sillon polaire, empêchant une séparation des phases correspondant à l'hôte et à l'invité.

X.1.2.2 Diffraction des rayons X

Le carbonate d'Eu(III) présente des pics de diffraction pour des angles 2θ supérieurs à 10° (**Figure X.2**): il n'y a pas de superposition des pics du carbonate d'Eu(III) avec le pic relatif au Copo C₆-H ($2\theta < 10^\circ$), donc l'étude de la distance de Bragg d du copolymère hôte est possible.

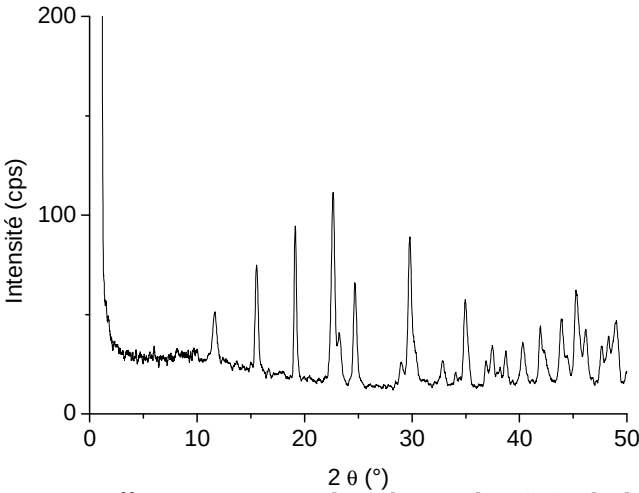


Figure X.2 Diffractogramme RX du carbonate d’Eu(III) x.hydraté.

Les diffractogrammes RX des matériaux hybrides possèdent deux parties: une partie $2\theta > 10^\circ$ relative à l’espèce invitée et une partie $2\theta < 10^\circ$ relative à la matrice polymère hôte. Dans le cas des matériaux hybrides Copo C₆-H / carbonate d’Eu(III). x hydraté, la partie $2\theta > 10^\circ$ présente des pics fins de diffractions du carbonate d’Eu(III) même pour un taux d’insertion faible du carbonate d’Eu(III) (0,047 éq d’Eu₂(CO₃)₃.xH₂O / unité répétitive de Copo C₆-H) (**Figure X.3**). Plus le taux d’insertion d’Eu₂(CO₃)₃.xH₂O augmente, plus l’intensité des pics de diffraction de l’espèce invitée augmente. Le carbonate d’Eu(III) cristallise dans la matrice Copo C₆-H de la même façon que le complexe seul: les diffractogrammes suggèrent que le polymère et le carbonate d’Eu(III) forment un mélange de phases.

Dans la partie $2\theta < 10^\circ$, le pic relatif au Copo C₆-H est toujours visible quelque soit le taux d’insertion du carbonate d’Eu(III) (**Figure X.3**). Après application de la loi de Bragg, la distance de Bragg d est déduite et le graphique $d = f$ (taux d’insertion en Eu₂(CO₃)₃.x H₂O) est tracé (**Figure X.4**). D’après la **figure X.4**, la distance de Bragg d du Copo C₆-H diminuerait jusqu’à une valeur minimum avec l’augmentation du taux d’insertion en carbonate d’Eu(III), ce qui pourrait correspondre à la déshydratation du polymère lors de la préparation des matériaux hybrides. Le Copo C₆-H dans les matériaux hybrides présenterait une structure plus compacte comparée au Copo C₆-H non inséré. De plus seuls des faibles taux

Les diffractogrammes RX des matériaux hybrides possèdent deux parties: une partie $2\theta > 10^\circ$ relative à l’espèce invitée et une partie $2\theta < 10^\circ$ relative à la matrice polymère hôte. Dans le cas des matériaux hybrides Copo C₆-H / carbonate d’Eu(III). x hydraté, la partie $2\theta > 10^\circ$ présente des pics fins de diffractions du carbonate d’Eu(III) même pour un taux d’insertion faible du carbonate d’Eu(III) (0,047 éq d’Eu₂(CO₃)₃.xH₂O / unité répétitive de Copo C₆-H) (**Figure X.3**). Plus le taux d’insertion d’Eu₂(CO₃)₃.xH₂O augmente, plus l’intensité des pics de diffraction de l’espèce invitée augmente. Le carbonate d’Eu(III) cristallise dans la matrice Copo C₆-H de la même façon que le complexe seul: les diffractogrammes suggèrent que le polymère et le carbonate d’Eu(III) forment un mélange de phases. Dans la partie $2\theta < 10^\circ$, le pic relatif au Copo C₆-H est toujours visible quelque soit le taux d’insertion du carbonate d’Eu(III) (**Figure X.3**). Après application de la loi de Bragg, la distance de Bragg d est déduite et le graphique $d = f$ (taux d’insertion en Eu₂(CO₃)₃.x H₂O) est tracé (**Figure X.4**). D’après la **figure X.4**, la distance de Bragg d du Copo C₆-H diminuerait jusqu’à une valeur minimum avec l’augmentation du taux d’insertion en carbonate d’Eu(III), ce qui pourrait correspondre à la déshydratation du polymère lors de la préparation des matériaux hybrides. Le Copo C₆-H dans les matériaux hybrides présenterait une structure plus compacte comparée au Copo C₆-H non inséré. De plus seuls des faibles taux

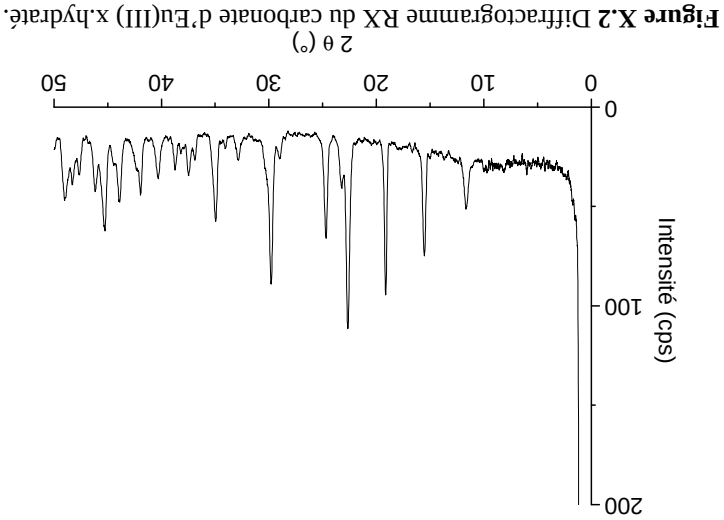


Figure X.2 Diffractogramme RX du carbonate d’Eu(III) x.hydraté.

d'insertions (taux > 0,050 éq / unité répétitive Copo C₆-H) permettraient d'obtenir des matériaux homogènes.

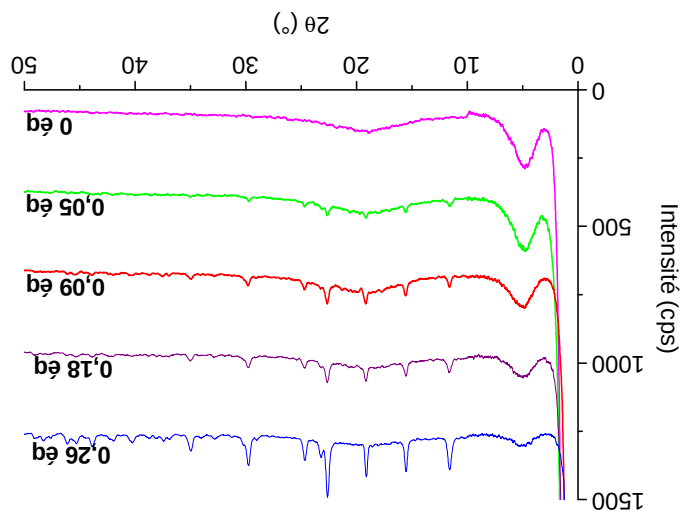


Figure X.3 Diffraction RX des matériaux hybrides Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III). x hydraté. Pour plus de clarté, chaque diffractogramme, avec un taux d'insertion positif, est décalé de 300 cps l'un de l'autre.

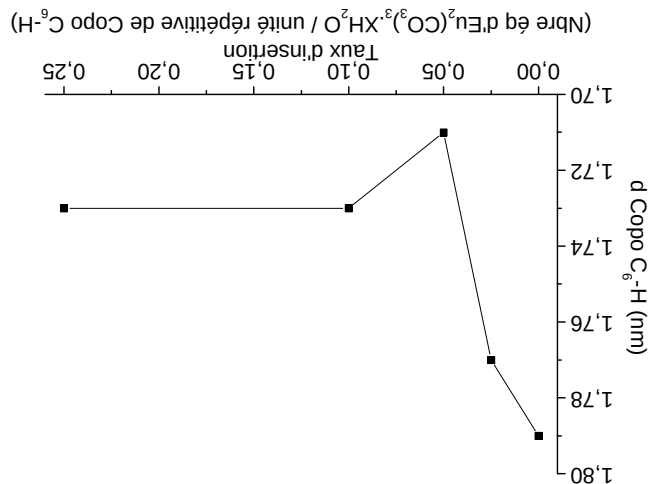


Figure X.4 Corrélation entre distance de Bragg d du Copo C₆-H et taux d'insertion en Eu₂(CO₃)₃.x H₂O.

d'insertions (taux < 0,050 éq / unité répétitive Copo C₆-H) permettraient d'obtenir des matériaux homogènes.

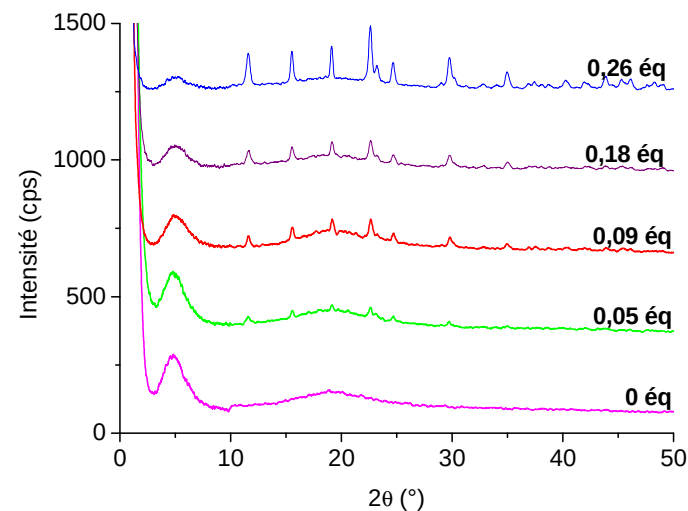


Figure X.3 Diffractogrammes RX des matériaux hybrides Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III). x hydraté. Pour plus de clarté, chaque diffractogramme, avec un taux d'insertion positif, est décalé de 300 cps l'un de l'autre.

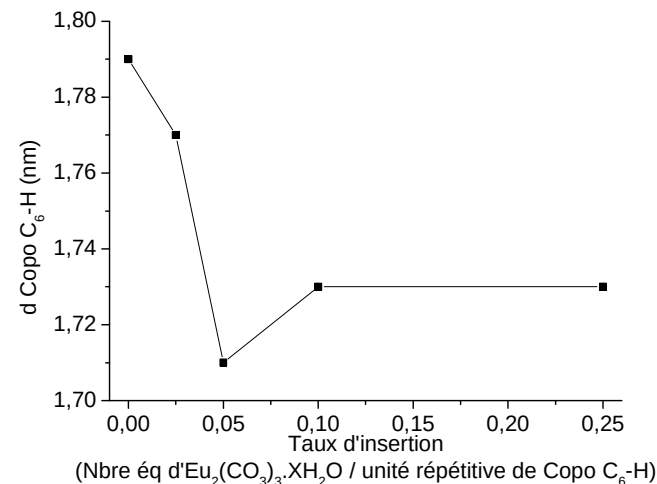


Figure X.4 Corrélation entre distance de Bragg d du Copo C₆-H et taux d'insertion en Eu₂(CO₃)₃.x H₂O.

X.1.2.3 Spectroscopies RMN et FT-IR

La RMN ¹³C des échantillons hybrides Copo C₆-H / carbonate d’Eu(III), solubilisés après synthèse dans du méthanol deutéré, n’a pas permis de déterminer la présence ou l’absence de pics relatifs aux contre-ions carbonates car le taux d’insertion en carbonate d’Eu(III) étant relativement faible, la résolution des spectres RMN ¹³C est trop faible pour distinguer les pics de l’espèce invitée du bruit de fond. Par comparaison des spectres IR du Copo C₆-H et du carbonate d’Eu(III), les bandes relatives aux contre-ions carbonates de l’espèce invitée se superposent avec l’empreinte IR du Copo C₆-H hôte, il ne sera donc pas possible par FT-IR de mettre en évidence la présence ou l’absence de contre-ions carbonates dans les matériaux hybrides Copo C₆-H / Eu₂(CO₃)₃.xH₂O (**Figure X.5**). Seule la bande carbonyle du Copo C₆-H semble facilement repérable en FT-IR (**Figure X.5**).

Dans les spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H / carbonate d’Eu(III), aucun shift de la bande carbonyle de l’hôte n’est observé quelque soit le taux d’insertion en carbonate d’Eu(III). Donc le cation métallique Eu(III) n’est pas complexé par les fonctions carbonyles du Copo C₆-H: aucun échange ne se fait au niveau des fonctions carbonyles du Copo C₆-H. Le carbonate d’Eu(III) et le Copo C₆-H forment un mélange de phases. Dans ce cas, la matrice Copo C₆-H ne jouerait pas de rôle particulier mais représenterait uniquement un élément de dilution en phase solide (**Figure X.6**).

X.1.2.4 Photoluminescence

En mode excitation

Si l’on compare les spectres d’excitation du carbonate d’Eu(III) seul (**Figure X.7**) et du matériau hybride chargé à 0.26 éq de carbonate d’Eu(III)/ unité répétitive de Copo C₆-H (**Figure X.8**), le même profil de luminescence de l’Eu(III) est observé: les longueurs d’onde des différents pics d’émission de l’Eu(III) sont identiques mais les ratios d’intensité des bandes sont modifiés signifiant que l’Eu(III) a changé d’environnement après insertion dans la matrice hôte Copo C₆-H.

X.1.2.3 Spectroscopies RMN et FT-IR

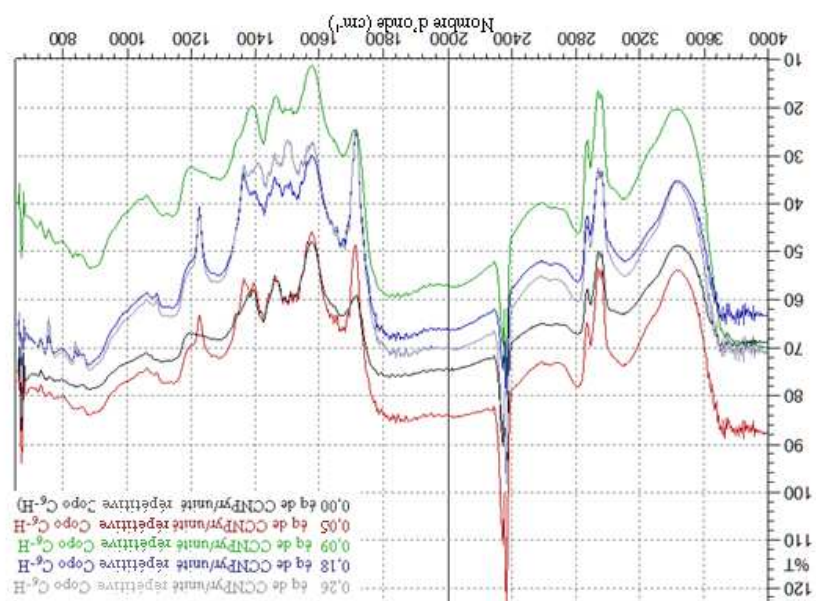
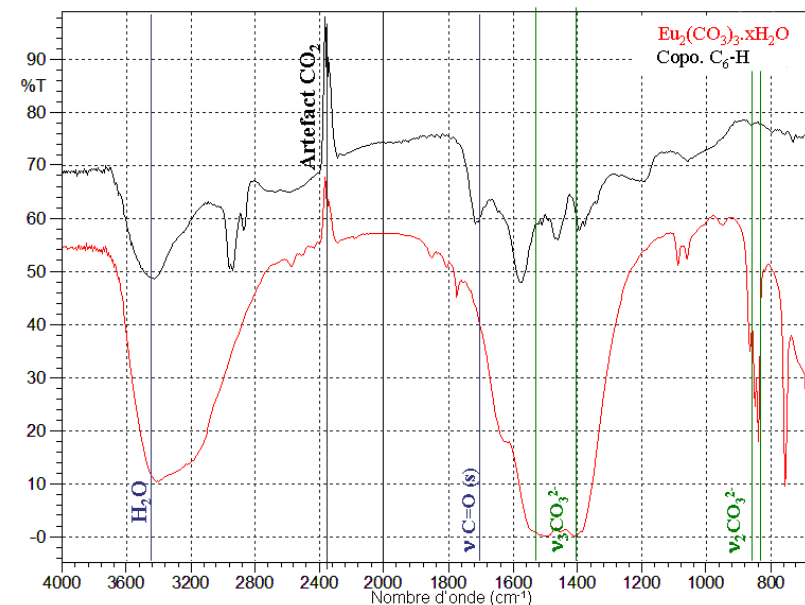
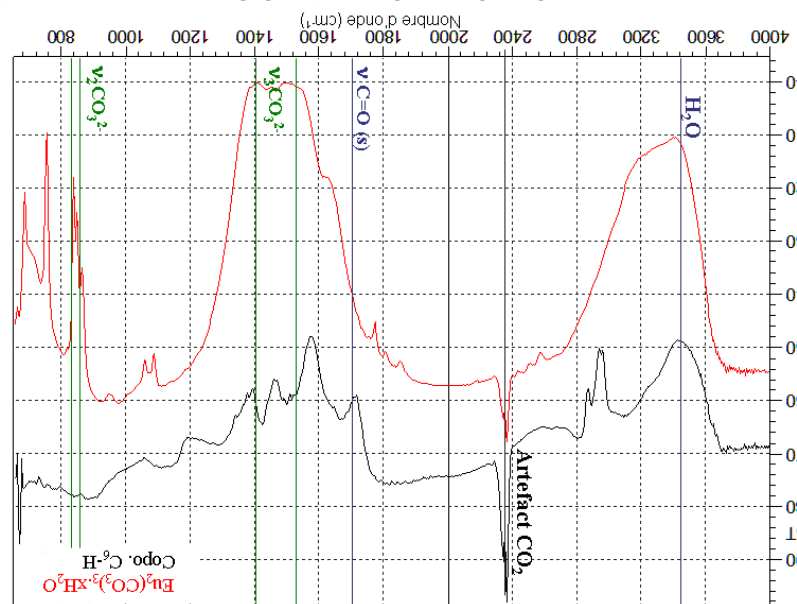
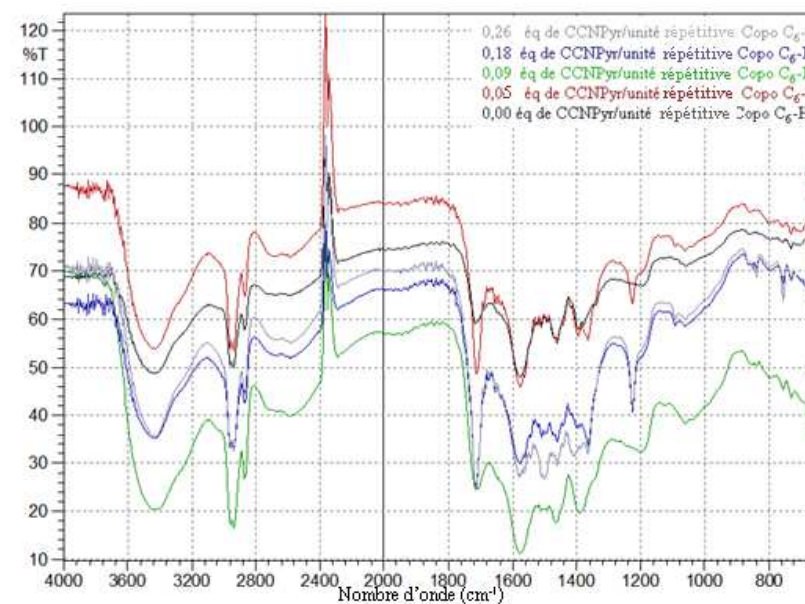
La RMN ¹³C des échantillons hybrides Copo C₆-H / carbonate d’Eu(III), solubilisés après synthèse dans du méthanol deutéré, n’a pas permis de déterminer la présence ou l’absence de pics relatifs aux contre-ions carbonates car le taux d’insertion en carbonate d’Eu(III) étant relativement faible, la résolution des spectres RMN ¹³C est trop faible pour distinguer les pics de l’espèce invitée du bruit de fond. Par comparaison des spectres IR du Copo C₆-H et du carbonate d’Eu(III), les bandes relatives aux contre-ions carbonates de l’espèce invitée se superposent avec l’empreinte IR du Copo C₆-H hôte, il ne sera donc pas possible par FT-IR de mettre en évidence la présence ou l’absence de contre-ions carbonates dans les matériaux hybrides Copo C₆-H / Eu₂(CO₃)₃.xH₂O (**Figure X.5**). Seule la bande carbonyle du Copo C₆-H semble facilement repérable en FT-IR (**Figure X.5**).

Dans les spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H / carbonate d’Eu(III), aucun shift de la bande carbonyle de l’hôte n’est observé quelque soit le taux d’insertion en carbonate d’Eu(III). Donc le cation métallique Eu(III) n’est pas complexé par les fonctions carbonyles du Copo C₆-H: aucun échange ne se fait au niveau des fonctions carbonyles du Copo C₆-H. Le carbonate d’Eu(III) et le Copo C₆-H forment un mélange de phases. Dans ce cas, la matrice Copo C₆-H ne jouerait pas de rôle particulier mais représenterait uniquement un élément de dilution en phase solide (**Figure X.6**).

X.1.2.4 Photoluminescence

En mode excitation

Si l’on compare les spectres d’excitation du carbonate d’Eu(III) seul (**Figure X.7**) et du matériau hybride chargé à 0.26 éq de carbonate d’Eu(III)/ unité répétitive de Copo C₆-H (**Figure X.8**), le même profil de luminescence de l’Eu(III) est observé: les longueurs d’onde des différents pics d’émission de l’Eu(III) sont identiques mais les ratios d’intensité des bandes sont modifiés signifiant que l’Eu(III) a changé d’environnement après insertion dans la matrice hôte Copo C₆-H.

Figure X.6 Spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃·xH₂O.Figure X.5 Spectres FT-IR du carbonate d'Eu(III) et de la matrice Copo (C₆-H).Figure X.5 Spectres FT-IR du carbonate d'Eu(III) et de la matrice Copo (C₆-H).Figure X.6 Spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃·xH₂O.

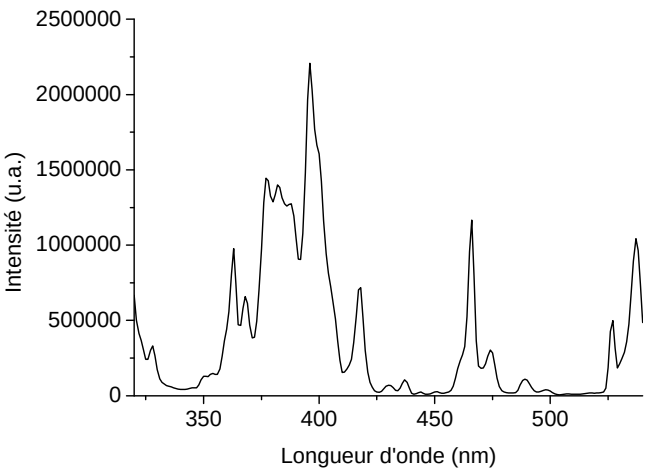


Figure X.7 Spectre d’excitation (photoluminescence) du carbonate d’Eu(III) x hydraté (émission à 592 nm).

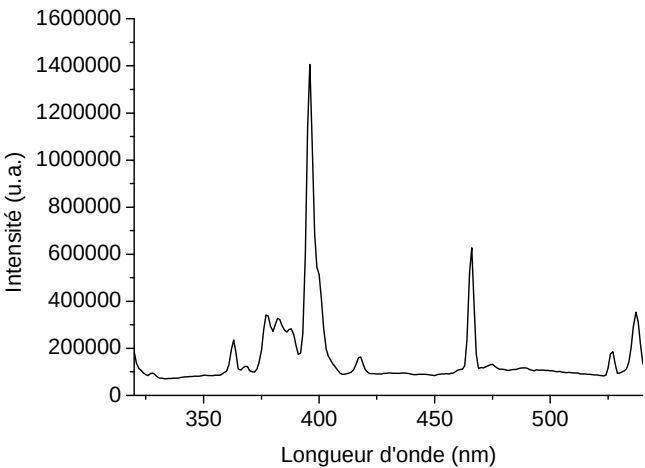


Figure X.8 Spectre d’excitation (photoluminescence) d’un matériau hybride Copo C₆-H : 0,26 éq d’Eu₂(CO₃)₃.x H₂O (émission à 592 nm).

En mode émission

L’intensité de luminescence des pics de l’Eu(III) augmente avec l’augmentation du taux d’insertion en carbonate d’Eu(III) dans le Copo C₆-H (**Figure X.9**) pour des excitations à 395 ou 465 nm (Eu(III)). L’intensité de

En mode émission

Figure X.8 Spectre d’excitation (photoluminescence) d’un matériau hybride Copo C₆-H : 0,26 éq d’Eu₂(CO₃)₃.x H₂O (émission à 592 nm).

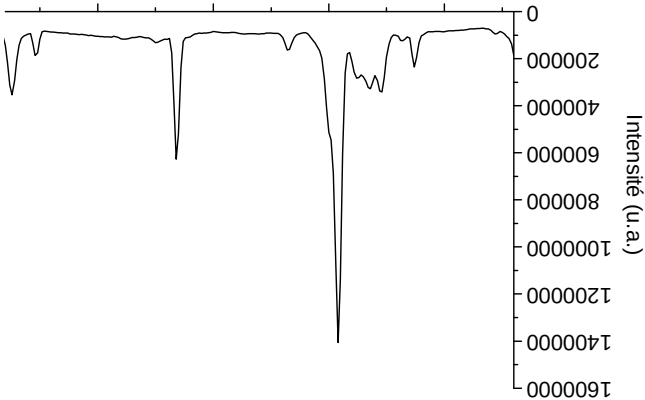
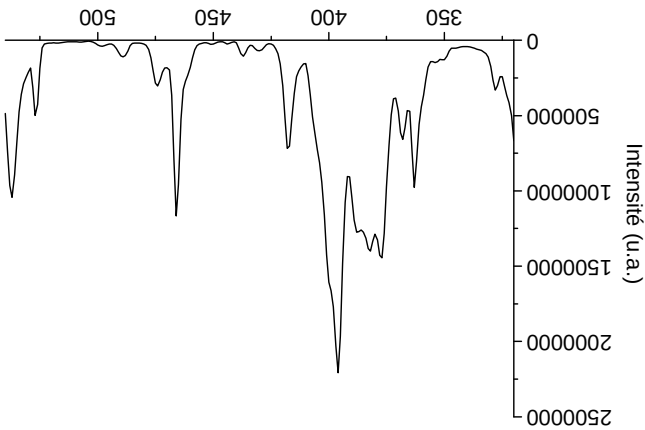
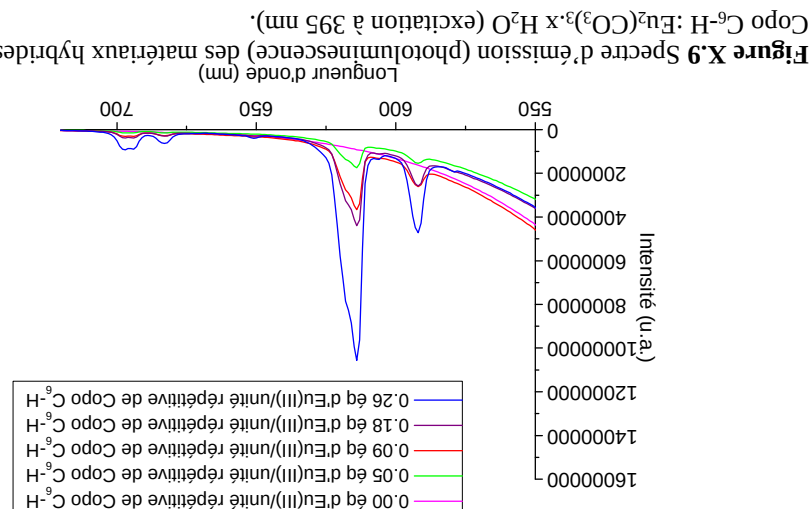


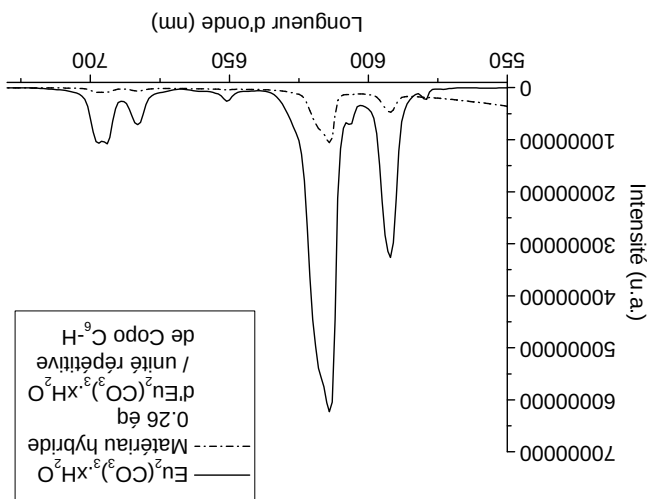
Figure X.7 Spectre d’excitation (photoluminescence) du carbonate d’Eu(III) x hydraté (émission à 592 nm).



luminescence d'un même matériau hybride est plus élevée pour une excitation à 395 nm comparée celle obtenue pour une excitation à 465 nm.



Le matériau le plus luminescent, c.à.d. celui dont le taux d'insertion en Eu₂(CO₃)₃.xH₂O est le plus élevé, présente une intensité de luminescence beaucoup plus faible que le carbonate d'Eu(III) seul (Figure X.10), cependant dans cette comparaison on ne prend pas en compte le fait que dans le matériau hybride, le taux en Eu(III) est très inférieur à celui de l'échantillon de carbonate d'Eu(III) pur.



luminescence d'un même matériau hybride est plus élevée pour une excitation à 395 nm comparée celle obtenue pour une excitation à 465 nm.

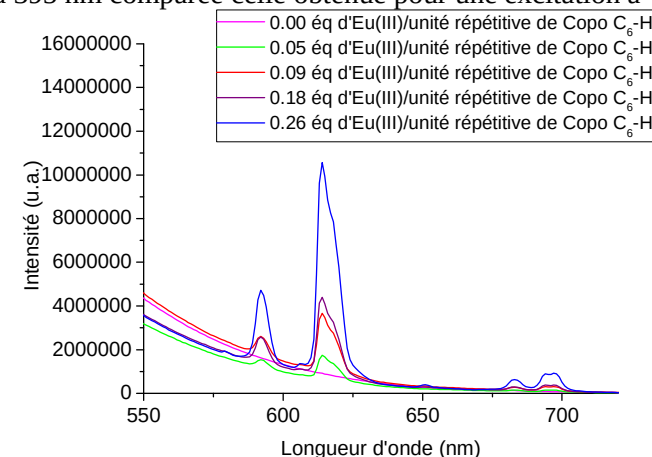


Figure X.9 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃.x H₂O (excitation à 395 nm).

Le matériau le plus luminescent, c.à.d. celui dont le taux d'insertion en Eu₂(CO₃)₃.xH₂O est le plus élevé, présente une intensité de luminescence beaucoup plus faible que le carbonate d'Eu(III) seul (Figure X.10), cependant dans cette comparaison on ne prend pas en compte le fait que dans le matériau hybride, le taux en Eu(III) est très inférieur à celui de l'échantillon de carbonate d'Eu(III) pur.

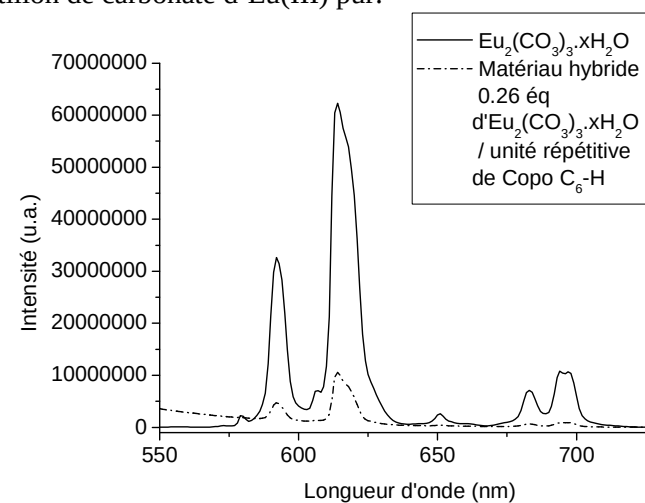


Figure X.10 Spectres d'émission (photoluminescence) du matériau hybride le plus luminescent Copo C₆-H : 0,26 éq Eu₂(CO₃)₃.x H₂O et de l'espèce invitée seule Eu₂(CO₃)₃.x H₂O (excitation à 395 nm).

Contrairement aux solutions, la loi de Beer-Lambert est peu applicable pour les poudres solides car il est difficile d’extrapoler les valeurs obtenues en absorbance aux mesures de photoluminescence. De plus il sera difficile de calculer un facteur correctif exact pour comparer l’intensité de luminescence des matériaux hybrides et l’intensité de luminescence de l’espèce invitée avec un même pourcentage d’Eu(III) que celui calculé dans les matériaux hybrides. Un facteur correctif a été estimé en tenant compte du pourcentage élémentaire d’Eu(III) présent dans les différents matériaux hybrides préparés. Quel que soit le taux d’insertion en carbonate d’Eu(III), l’intensité de luminescence des matériaux hybrides est inférieure à l’intensité du carbonate d’Eu(III) seul corrigé avec un facteur correctif prenant en compte le pourcentage atomique d’Eu(III) présent dans les matériaux hybrides (**Figure X.11**).

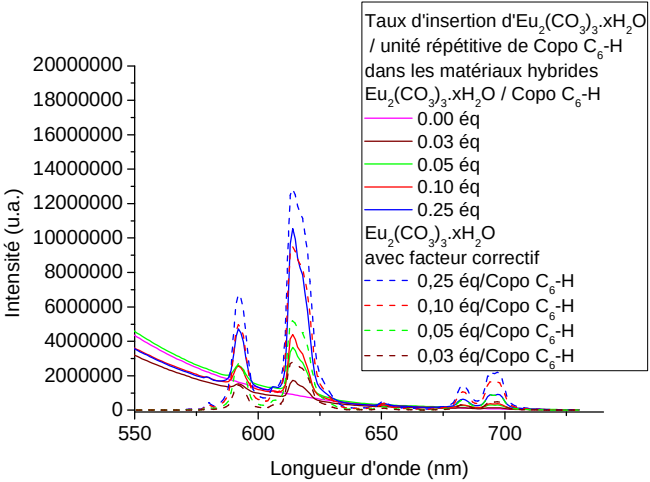
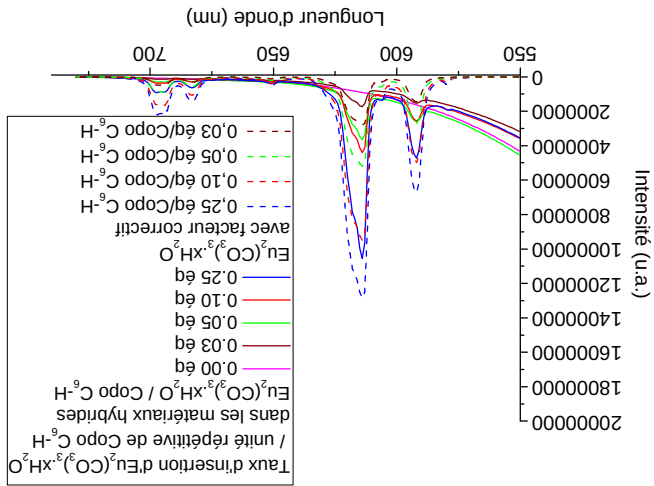


Figure X.11 Spectre d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃.x H₂O et spectre de l’espèce invitée seule Eu₂(CO₃)₃.x H₂O corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 395 nm).

D’autres spectres d’émission de ces mêmes matériaux hybrides ont été acquis avec une excitation à 240 nm (C=O, carbonyle du carbonate d’Eu(III) et carbonyle des COOH du Copo C₆-H) (**Figure X.14**). Les observations réalisées sur les spectres d’émission avec excitation à 395 ou 465 nm sont identiques aux spectres donnés en **figures X.12** et **X.13**. Quel que soit le taux d’insertion en carbonate d’Eu(III), l’intensité de luminescence des matériaux hybrides est très proche de l’intensité du

D’autres spectres d’émission de ces mêmes matériaux hybrides ont été acquis avec une excitation à 240 nm (C=O, carbonyle du carbonate d’Eu(III) et carbonyle des COOH du Copo C₆-H) (**Figure X.14**). Les observations réalisées sur les spectres d’émission avec excitation à 395 ou 465 nm sont identiques aux spectres donnés en **figures X.12** et **X.13**. Quel que soit le taux d’insertion en carbonate d’Eu(III), l’intensité de luminescence des matériaux hybrides est très proche de l’intensité du

Figure X.11 Spectre d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃.x H₂O et spectre de l’espèce invitée seule Eu₂(CO₃)₃.x H₂O corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 395 nm).



(Figure X.11). Le pourcentage atomique d’Eu(III) présent dans les matériaux hybrides carbonate d’Eu(III) seul corrigé avec un facteur correctif prenant en compte de luminescence des matériaux hybrides est inférieure à l’intensité préparés. Quel que soit le taux d’insertion en carbonate d’Eu(III), l’intensité élémentaire d’Eu(III) présent dans les différents matériaux hybrides hybrides. Un facteur correctif a été estimé en tenant compte du pourcentage avec un même pourcentage d’Eu(III) que celui calculé dans les matériaux des matériaux hybrides et l’intensité de luminescence de l’espèce invitée calculer un facteur correctif exact pour comparer l’intensité de luminescence absorbance aux mesures de photoluminescence. De plus il sera difficile de les poudres solides car il est difficile d’extrapoler les valeurs obtenues en Contrairement aux solutions, la loi de Beer-Lambert est peu applicable pour

carbonate d'Eu(III) seul, corrigée à l'aide un facteur correctif prenant en compte le pourcentage atomique d'Eu(III) présent dans les matériaux hybrides (**Figure X.14**).

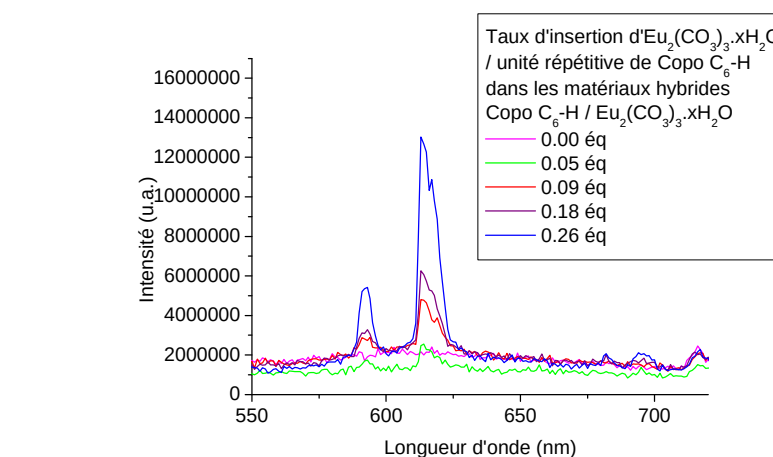


Figure X.12 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃.x H₂O (excitation à 240 nm).

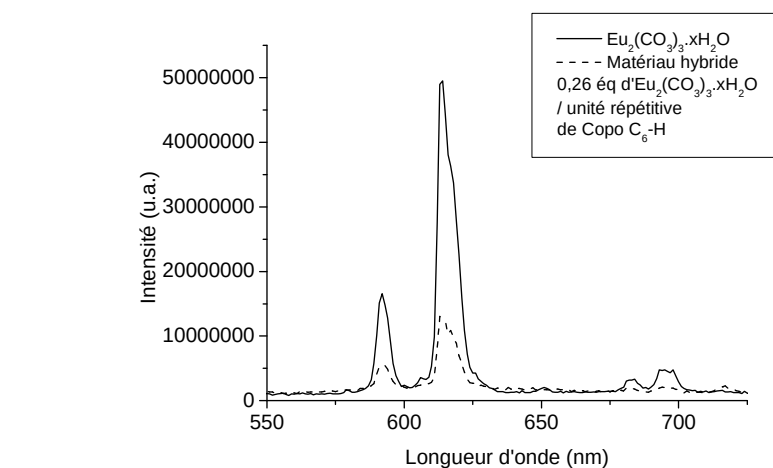


Figure X.13 Spectres d'émission (photoluminescence) du matériau hybride le plus luminescent Copo C₆-H : 0,26 éq Eu₂(CO₃)₃.x H₂O et de l'espèce invitée seule Eu₂(CO₃)₃.x H₂O (excitation à 240 nm).

carbonate d'Eu(III) seul, corrigée à l'aide un facteur correctif prenant en compte le pourcentage atomique d'Eu(III) présent dans les matériaux

hybrides (**Figure X.14**).

Figure X.12 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃.x H₂O (excitation à 240 nm).

Figure X.13 Spectres d'émission (photoluminescence) du matériau hybride le plus luminescent Copo C₆-H : 0,26 éq Eu₂(CO₃)₃.x H₂O et de l'espèce invitée seule

Eu₂(CO₃)₃.x H₂O (excitation à 240 nm).

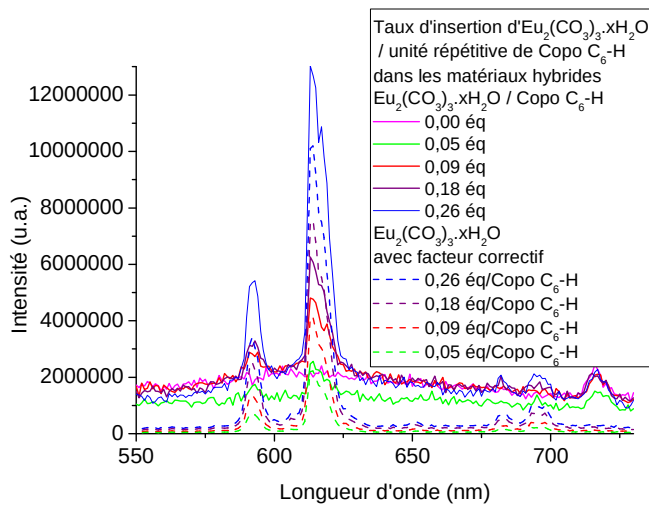


Figure X.14 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃.x H₂O et spectre de l'espèce invitée seule Eu₂(CO₃)₃.x H₂O corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 240 nm).

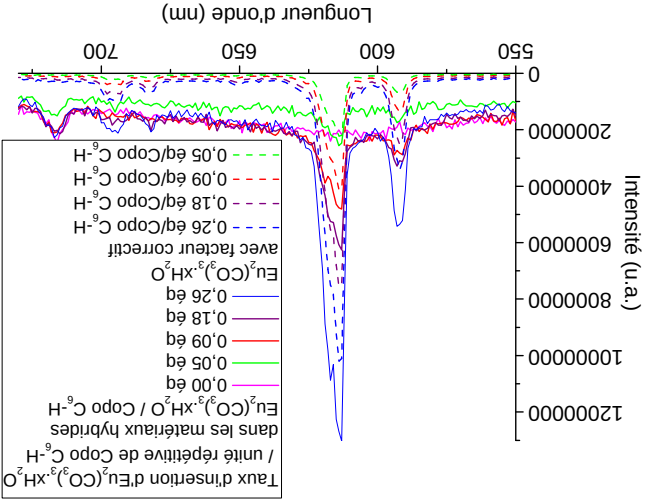
X.1.2.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III).x hydraté

La diffraction des rayons RX ainsi que les spectres FT-IR permettent d'émettre l'hypothèse qu'il n'y a aucun échange de ligands entre le carbonate d'Eu(III) et la matrice Copo C₆-H. En photoluminescence, la matrice Copo C₆-H permet une modification de l'environnement de l'Eu(III) mais ne permet pas une augmentation significative de l'intensité de luminescence de l'Eu(III) comparé à l'intensité de luminescence de l'invité carbonate d'Eu(III) seul. Ces différentes analyses laissent penser que la matrice Copo C₆-H et le carbonate d'Eu(III) forment uniquement un mélange de phases. Aucun effet de matrice n'a été clairement mis en évidence dans ce cas.

La diffraction des rayons RX ainsi que les spectres FT-IR permettent d'émettre l'hypothèse qu'il n'y a aucun échange de ligands entre le carbonate d'Eu(III) et la matrice Copo C₆-H. En photoluminescence, la matrice Copo C₆-H permet une modification de l'environnement de l'Eu(III) mais ne permet pas une augmentation significative de l'intensité de luminescence de l'Eu(III) comparé à l'intensité de luminescence de l'invité carbonate d'Eu(III) seul. Ces différentes analyses laissent penser que la matrice Copo C₆-H et le carbonate d'Eu(III) forment uniquement un mélange de phases. Aucun effet de matrice n'a été clairement mis en évidence dans ce cas.

X.1.2.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III).x hydraté

Figure X.14 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu₂(CO₃)₃.x H₂O et spectre de l'espèce invitée seule Eu₂(CO₃)₃.x H₂O corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 240 nm).



X.1.3 Insertion du nitrate d'Eu(III) pentahydraté dans la matrice Copo C₆-H

X.1.3.1 Choix de l'espèce invitée

Le carbonate d'Eu(III) étant difficilement solubilisé dans le méthanol malgré la sonification de la solution, nous émettons l'hypothèse qu'une séparation de phase est probable ce qui expliquerait les propriétés optiques peu intéressantes des matériaux hybrides précédents. Le carbonate d'Eu(III) a été ensuite remplacé par le nitrate d'Eu(III), quant à lui beaucoup plus soluble dans le méthanol. De même que précédemment, une série d'analyses (diffraction RX, FT-IR, photoluminescence) a été effectuée sur les matériaux hybrides Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III) pentahydraté.

X.1.3.2 Diffraction des rayons X

Le nitrate d'Eu(III) présente des pics de diffraction, moins bien résolus que pour le carbonate d'Eu(III), pour des angles 2θ supérieurs à 10°

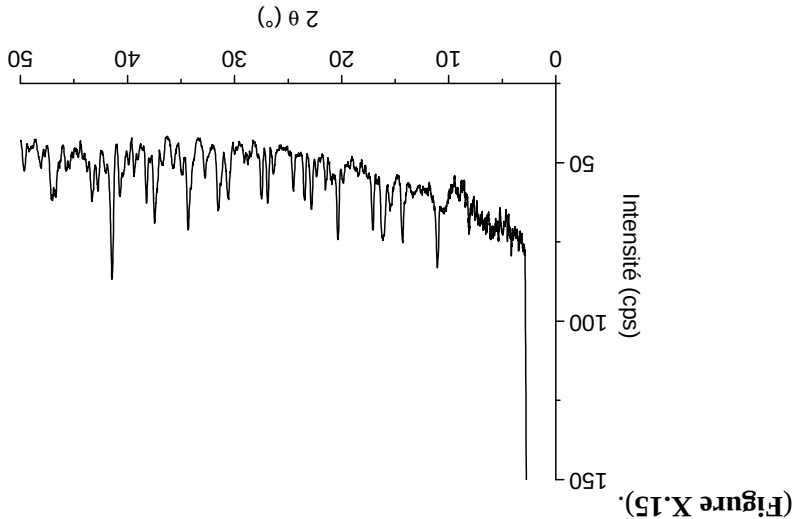


Figure X.15 Diffractogramme RX du nitrate d'Eu(III) pentahydraté.

Dans le cas des matériaux hybrides Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III). Contrairement aux matériaux Copo C₆-H / carbonate d'Eu(III) (Figure X.3, nitrate d'Eu(III) ou sont superposés au bruit de fond (Figure X.16).

X.1.3 Insertion du nitrate d'Eu(III) pentahydraté dans la matrice Copo C₆-H

X.1.3.1 Choix de l'espèce invitée

Le carbonate d'Eu(III) étant difficilement solubilisé dans le méthanol malgré la sonification de la solution, nous émettons l'hypothèse qu'une séparation de phase est probable ce qui expliquerait les propriétés optiques peu intéressantes des matériaux hybrides précédents. Le carbonate d'Eu(III) a été ensuite remplacé par le nitrate d'Eu(III), quant à lui beaucoup plus soluble dans le méthanol. De même que précédemment, une série d'analyses (diffraction RX, FT-IR, photoluminescence) a été effectuée sur les matériaux hybrides Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III) pentahydraté.

X.1.3.2 Diffraction des rayons X

Le nitrate d'Eu(III) présente des pics de diffraction, moins bien résolus que pour le carbonate d'Eu(III), pour des angles 2θ supérieurs à 10° (Figure X.15).

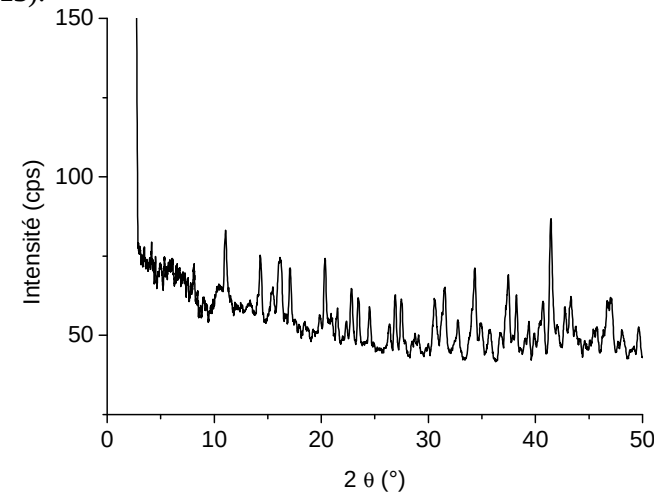


Figure X.15 Diffractogramme RX du nitrate d'Eu(III) pentahydraté.

Dans le cas des matériaux hybrides Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III). pentahydraté, la partie 2θ > 10° ne présente pas des pics de diffractions du nitrate d'Eu(III) ou sont superposés au bruit de fond (Figure X.16). Contrairement aux matériaux Copo C₆-H / carbonate d'Eu(III) (Figure X.3,

p 311), les matériaux Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III), avec des taux d'insertion égaux ou supérieurs à 0,10 éq de nitrate d'Eu(III) par unité répétitive, restent homogènes. Dans la partie 2θ < 10°, le pic relatif au Copo C₆-H est toujours visible quelque soit le taux d'insertion du nitrate d'Eu(III) inséré (**Figure X.16**). D'après la **figure X.17**, la distance de Bragg d du Copo C₆-H augmente avec l'augmentation du taux d'insertion en nitrate d'Eu(III) (jusqu'à un taux d'insertion de 0,10 éq en nitrate d'Eu(III) par unité répétitive), contrairement à ce qui a été observé précédemment pour les matériaux hybrides Copo C₆-H / Eu(CO₃)₃.x H₂O. Le Copo C₆-H dans les matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu(NO₃)₃.5H₂O posséderait une structure moins compacte comparé au Copo C₆-H non inséré.

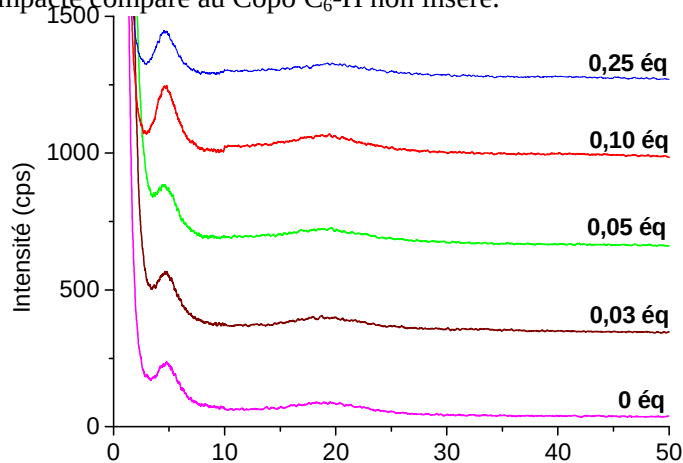


Figure X.16 Diffractogrammes RX des matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) pentahydraté. Pour plus de clareté, chaque diffractogramme, avec un taux d'insertion positif, est décalé de 300 cps l'un de l'autre.

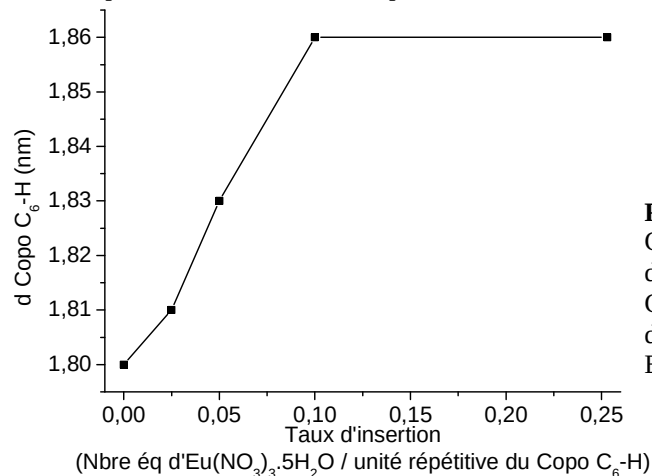


Figure X.17 Corrélation entre distance de Bragg d du Copo C₆-H et taux d'insertion en Eu(NO₃)₃.5 H₂O.

p 311), les matériaux Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III), avec des taux d'insertion égaux ou supérieurs à 0,10 éq de nitrate d'Eu(III) par unité répétitive, restent homogènes. Dans la partie 2θ < 10°, le pic relatif au Copo C₆-H est toujours visible quelque soit le taux d'insertion du nitrate d'Eu(III) inséré (**Figure X.16**). D'après la **figure X.17**, la distance de Bragg d du Copo C₆-H augmente avec l'augmentation du taux d'insertion en nitrate d'Eu(III) (jusqu'à un taux d'insertion de 0,10 éq en nitrate d'Eu(III) par unité répétitive), contrairement à ce qui a été observé précédemment pour les matériaux hybrides Copo C₆-H / Eu(CO₃)₃.x H₂O. Le Copo C₆-H dans les matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu(NO₃)₃.5H₂O posséderait une structure moins compacte comparé au Copo C₆-H non inséré.

Figure X.16 Diffractogrammes RX des matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) pentahydraté. Pour plus de clareté, chaque diffractogramme, avec un taux d'insertion positif, est décalé de 300 cps l'un de l'autre.

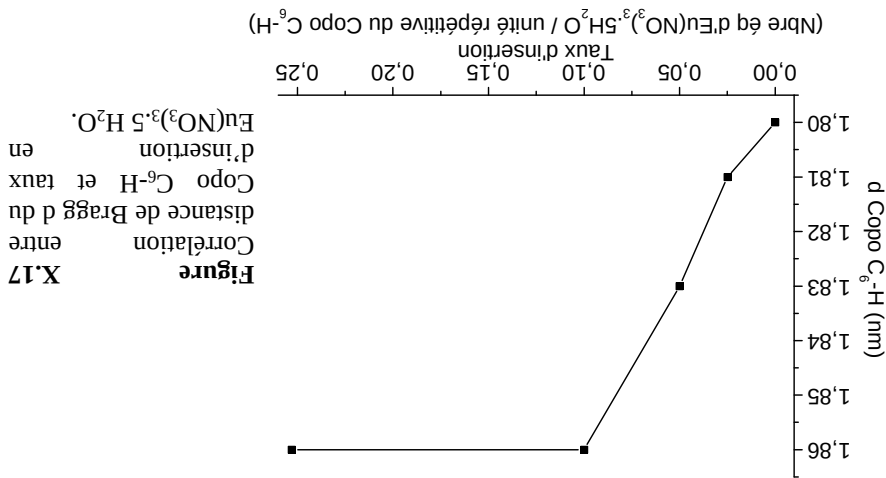
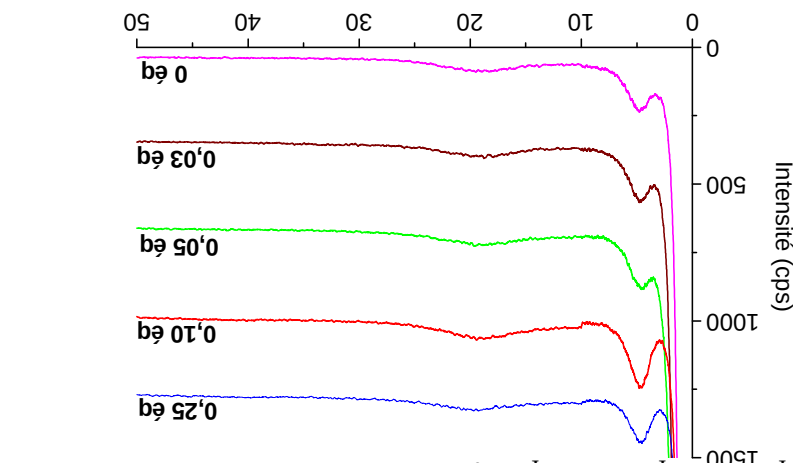


Figure X.17 Corrélation entre distance de Bragg d du Copo C₆-H et taux d'insertion en Eu(NO₃)₃.5 H₂O.

X.1.3.3 Spectroscopie FT-IR

De même que pour les spectres IR des matériaux Copo C₆-H / carbonate d'Eu(III), les bandes relatives aux nitrates de l'espèce invitée se superposent avec l'empreinte IR du Copo C₆-H hôte et la bande carbonyle du Copo C₆-H n'est pas shiftée après insertion du Eu₂(CO₃)₃.xH₂O dans le Copo C₆-H. Donc comme précédemment, le cation métallique Eu(III) ne s'est pas complexé à la fonction acide carboxylique de la matrice hôte.

X.1.3.4 Photoluminescence (en mode émission)

Comme pour les spectres d'émission des matériaux hybrides Copo C₆-H / carbonate d'Eu(III), l'intensité de luminescence des pics de l'Eu(III) augmente avec l'augmentation du taux d'insertion en nitrate d'Eu(III) dans le Copo C₆-H pour des excitations à 395 ou 465 nm (Eu(III)). Le matériau le plus luminescent, c.à.d. celui dont le taux d'insertion en Eu(NO₃)₃.5H₂O est le plus élevé, présente une intensité de luminescence beaucoup plus faible que le nitrate d'Eu(III) seul. L'intensité de luminescence des matériaux hybrides Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III) devient plus élevée comparée aux intensités de luminescence du nitrate d'Eu(III) seul et lorsqu'on applique le facteur correctif tenant compte du pourcentage atomique d'Eu(III) (**Figure X.18**).

D'autres spectres d'émission de ces mêmes matériaux hybrides ont été acquis avec excitation à 240 nm (carbonyle des COOH du Copo C₆-H et nitrate de l'espèce invitée). Quel que soit le taux d'insertion en nitrate d'Eu(III), à cette longueur d'onde d'excitation, l'intensité de luminescence des matériaux Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III) est plus élevée que celle du nitrate d'Eu(III) seul, avec ou sans facteur de correction (**Figures X.19**).

X.1.3.3 Spectroscopie FT-IR

De même que pour les spectres IR des matériaux Copo C₆-H / carbonate d'Eu(III), les bandes relatives aux nitrates de l'espèce invitée se superposent avec l'empreinte IR du Copo C₆-H hôte et la bande carbonyle du Copo C₆-H n'est pas shiftée après insertion du Eu₂(CO₃)₃.xH₂O dans le Copo C₆-H. Donc comme précédemment, le cation métallique Eu(III) ne s'est pas complexé à la fonction acide carboxylique de la matrice hôte.

X.1.3.4 Photoluminescence (en mode émission)

Comme pour les spectres d'émission des matériaux hybrides Copo C₆-H / carbonate d'Eu(III), l'intensité de luminescence des pics de l'Eu(III) augmente avec l'augmentation du taux d'insertion en nitrate d'Eu(III) dans le Copo C₆-H pour des excitations à 395 ou 465 nm (Eu(III)). Le matériau le plus luminescent, c.à.d. celui dont le taux d'insertion en Eu(NO₃)₃.5H₂O est le plus élevé, présente une intensité de luminescence beaucoup plus faible que le nitrate d'Eu(III) seul. L'intensité de luminescence des matériaux hybrides Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III) devient plus élevée comparée aux intensités de luminescence du nitrate d'Eu(III) seul et lorsqu'on applique le facteur correctif tenant compte du pourcentage atomique d'Eu(III) (**Figure X.18**).

D'autres spectres d'émission de ces mêmes matériaux hybrides ont été acquis avec excitation à 240 nm (carbonyle des COOH du Copo C₆-H et nitrate de l'espèce invitée). Quel que soit le taux d'insertion en nitrate d'Eu(III), à cette longueur d'onde d'excitation, l'intensité de luminescence des matériaux Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III) est plus élevée que celle du nitrate d'Eu(III) seul, avec ou sans facteur de correction (**Figures X.19**).

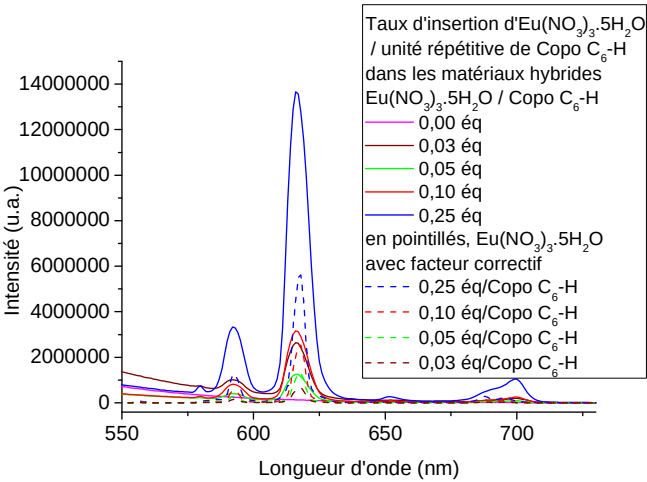


Figure X.18 Spectre d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H / Eu(NO₃)₃.5 H₂O et spectre de l’espèce invitée seule Eu(NO₃)₃.5 H₂O corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 395 nm).

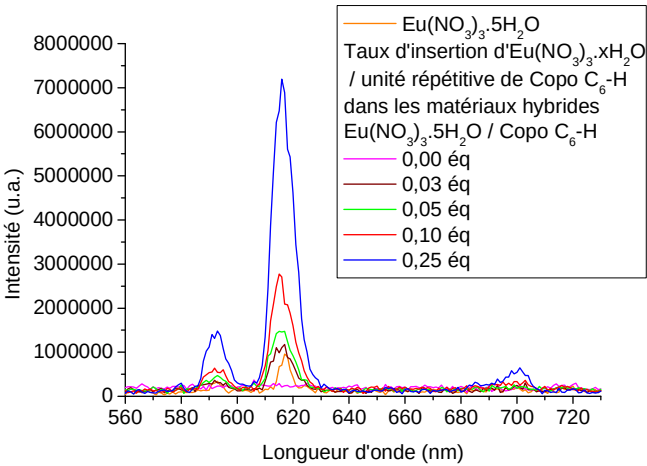


Figure X.19 Spectres d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu(NO₃)₃.5H₂O et de l’espèce invitée seule Eu(NO₃)₃.5 H₂O (excitation à 240 nm).

Figure X.19 Spectres d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : Eu(NO₃)₃.5H₂O et de l’espèce invitée seule Eu(NO₃)₃.5 H₂O (excitation à 240 nm).

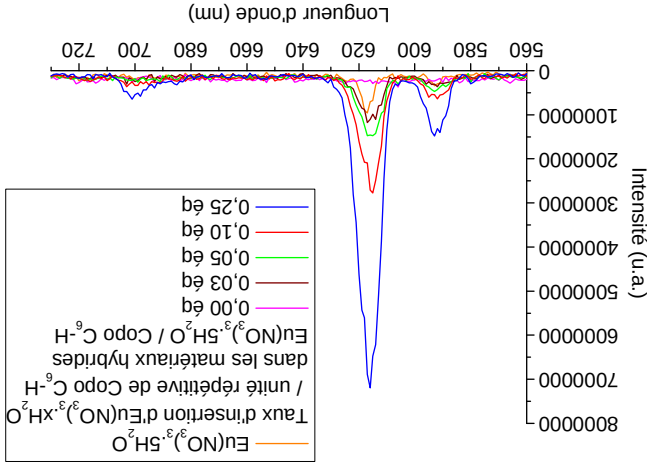
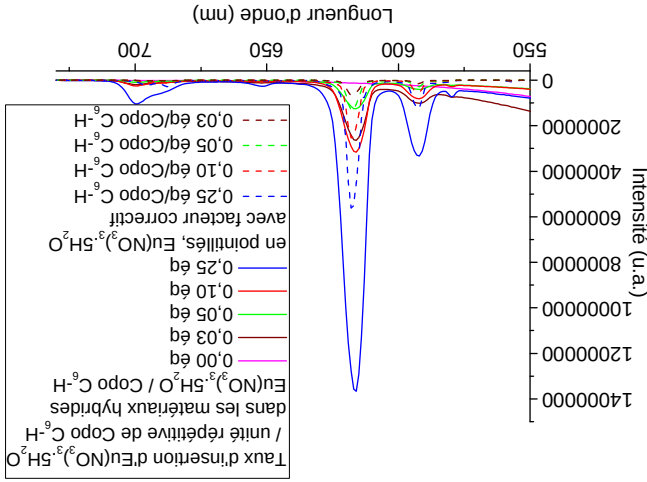


Figure X.18 Spectre d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H / Eu(NO₃)₃.5 H₂O et spectre de l’espèce invitée seule Eu(NO₃)₃.5 H₂O corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 395 nm).



X.1.3.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) pentahydraté

L'évolution de la distance de Bragg d du Copo C₆-H dans les matériaux Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) en fonction du taux d'insertion est inverse à l'évolution de la distance de Bragg d observée pour les matériaux Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III). Dans le cas des matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III), la structure du Copo C₆-H apparaît comme moins compacte comparée au Copo C₆-H non inséré tandis que pour les matériaux hybrides Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III), le Copo C₆-H se serait peut-être déshydraté lors de la préparation des matériaux.

Les spectres FT-IR des matériaux Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) montrent qu'aucune complexation de l'Eu(III) n'est faite par les fonctions carbonyles des groupements acides carboxyliques de la matrice hôte.

En photoluminescence, comme pour les matériaux Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III), les intensités de luminescence des matériaux Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III) augmentent avec l'augmentation du taux d'insertion en nitrate d'Eu(III) dans le Copo C₆-H. Selon la longueur d'onde d'excitation (sur l'Eu(III) ou sur les nitrates, Copo C₆-H), les intensités de ces matériaux présentant soit des valeurs plus faibles soit plus élevées que le nitrate d'Eu(III) seul. Là encore, un effet de matrice n'a pas pu être clairement démontré.

X.1.4 Insertion du complexe Eu(III) : CCNPh : dans la matrice Copo C₆-H

X.1.4.1 Choix de l'espèce invitée

Au **chapitre IX**, parmi les deux complexes d'Eu(III) préparés à partir de nitrate d'Eu(III) pentahydraté et de ligands « demi-cage » comportant un ester phosphonique, le complexe Eu(III) : CCNPh, de stoechiométrie 1 Eu(III) pour 3 ligands CCNPh en phase solide, a été sélectionné de par ses intéressantes propriétés de photoluminescence (**Figure X.21**).

Au **chapitre IX**, parmi les deux complexes d'Eu(III) préparés à partir de nitrate d'Eu(III) pentahydraté et de ligands « demi-cage » comportant un ester phosphonique, le complexe Eu(III) : CCNPh, de stoechiométrie 1 Eu(III) pour 3 ligands CCNPh en phase solide, a été sélectionné de par ses intéressantes propriétés de photoluminescence (**Figure X.21**).

X.1.4.1 Choix de l'espèce invitée

Copo C₆-H

X.1.4 Insertion du complexe Eu(III) : CCNPh : dans la matrice

L'évolution de la distance de Bragg d du Copo C₆-H dans les matériaux Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) en fonction du taux d'insertion est inverse à l'évolution de la distance de Bragg d observée pour les matériaux Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III). Dans le cas des matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III), la structure du Copo C₆-H apparaît comme moins compacte comparée au Copo C₆-H non inséré tandis que pour les matériaux hybrides Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III), le Copo C₆-H se serait peut-être déshydraté lors de la préparation des matériaux.

Les spectres FT-IR des matériaux Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) montrent qu'aucune complexation de l'Eu(III) n'est faite par les fonctions carbonyles des groupements acides carboxyliques de la matrice hôte.

En photoluminescence, comme pour les matériaux Copo C₆-H : carbonate d'Eu(III), les intensités de luminescence des matériaux Copo C₆-H / nitrate d'Eu(III) augmentent avec l'augmentation du taux d'insertion en nitrate d'Eu(III) dans le Copo C₆-H. Selon la longueur d'onde d'excitation (sur l'Eu(III) ou sur les nitrates, Copo C₆-H), les intensités de ces matériaux présentant soit des valeurs plus faibles soit plus élevées que le nitrate d'Eu(III) seul. Là encore, un effet de matrice n'a pas pu être clairement démontré.

H : nitrate d'Eu(III) pentahydraté

X.1.3.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C₆-

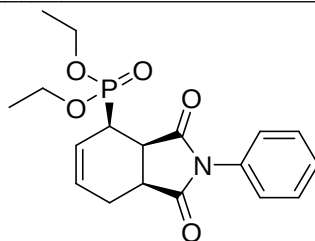


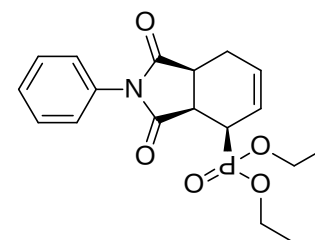
Figure X.21 Structure du ligand CCNPh.

X.1.4.2 Diffraction des rayons X

Le complexe Eu(III) : CCNPh ne présente en diffraction RX aucun pic de diffraction: le complexe (poudre solide) est amorphe (cf. **Chapitre IX**). Dans les diffractogrammes des matériaux Copo C₆-H / complexe Eu(III) : CCNPh, le pic aux bas angles relatif au polymère est présent, aucun pic de diffraction relatif au ligand CCNPh seul n'est visible laissant penser que le complexe s'est bien formé et que celui-ci est toujours présent après insertion dans la matrice polymère hôte (cf. partie FT-IR suivante pour la confirmation de la formation du complexe et de sa conservation après insertion dans la matrice polymère). Dans la zone d'homogénéité des matériaux (taux d'insertion < 0,1 éq), une même évolution de la distance de Bragg d en fonction du taux d'insertion de complexe invité par unité répétitive de Copo C₆-H a été observée pour les matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) pentahydraté (cf. **Figures X.17. et X.21.**): le Copo C₆-H dans les matériaux hybrides posséderait une structure moins compacte que le Copo C₆-H non inséré (**Figure X.22.**).

X.1.4.2 Diffraction des rayons X

Figure X.21 Structure du ligand CCNPh.



Le complexe Eu(III) : CCNPh ne présente en diffraction RX aucun pic de diffraction: le complexe (poudre solide) est amorphe (cf. **Chapitre IX**). Dans les diffractogrammes des matériaux Copo C₆-H / complexe Eu(III) : CCNPh, le pic aux bas angles relatif au polymère est présent, aucun pic de diffraction relatif au ligand CCNPh seul n'est visible laissant penser que le complexe s'est bien formé et que celui-ci est toujours présent après insertion dans la matrice polymère hôte (cf. partie FT-IR suivante pour la confirmation de la formation du complexe et de sa conservation après insertion dans la matrice polymère). Dans la zone d'homogénéité des matériaux (taux d'insertion < 0,1 éq), une même évolution de la distance de Bragg d en fonction du taux d'insertion de complexe invité par unité répétitive de Copo C₆-H a été observée pour les matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate d'Eu(III) pentahydraté (cf. **Figures X.17. et X.21.**): le Copo C₆-H dans les matériaux hybrides posséderait une structure moins compacte que le Copo C₆-H non inséré (**Figure X.22.**).

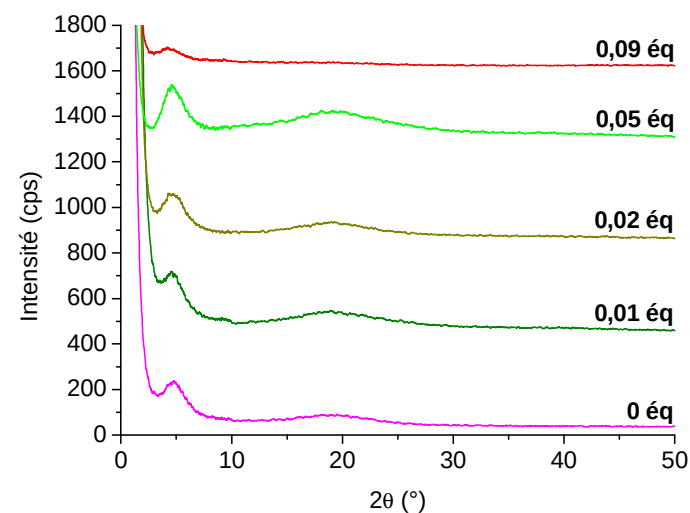


Figure X.21 Diffractogrammes RX des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh). Pour plus de clarté, chaque diffractogramme, avec un taux d'insertion positif, est décalé de 400 cps l'un de l'autre.

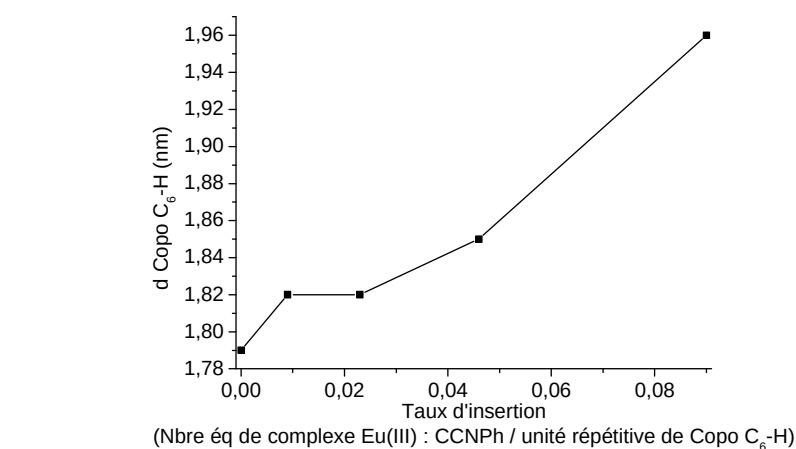
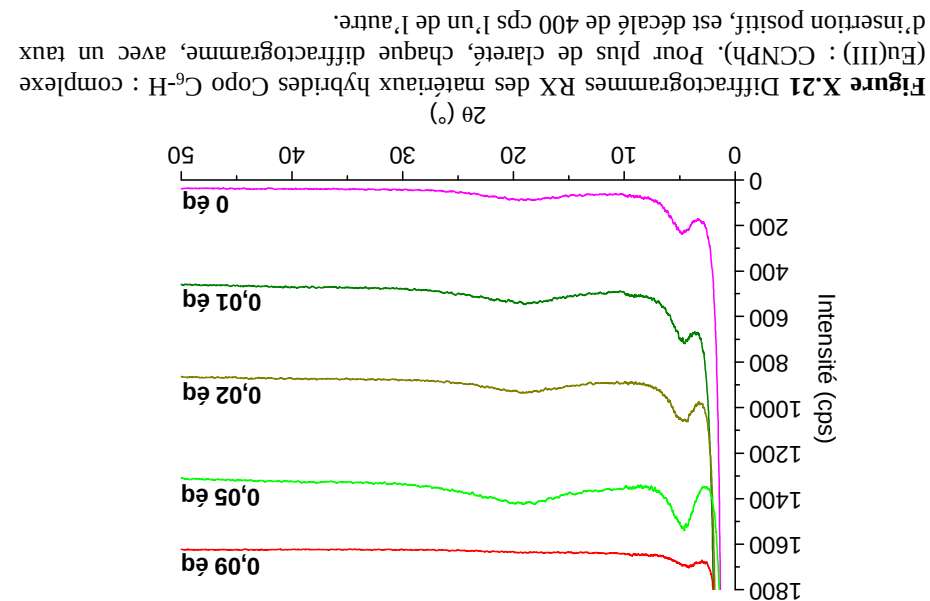


Figure X.22 Corrélation entre distance de Bragg d du Copo C₆-H et taux d'insertion en complexe Eu(III) : CCNPh.

Figure X.22 Corrélation entre distance de Bragg d du Copo C₆-H et taux d'insertion en complexe Eu(III) : CCNPh.

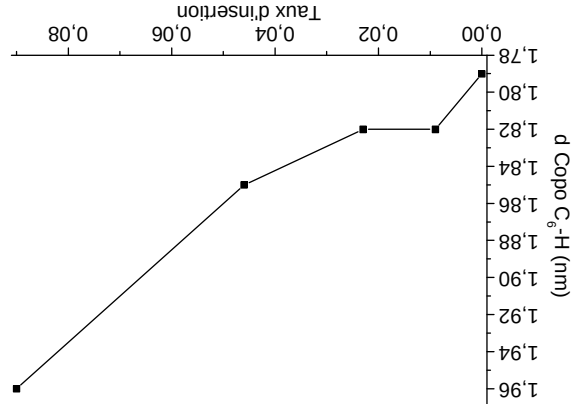


Figure X.21 Diffractogrammes RX des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh). Pour plus de clarté, chaque diffractogramme, avec un taux d'insertion positif, est décalé de 400 cps l'un de l'autre.

X.1.4.3 Spectroscopie FT-IR

Par comparaison des spectres IR du Copo C₆-H et du complexe CCNPh : Eu(III), les principales bandes d'intérêt (bandes C=O, P=O, et P-C) de l'espèce invitée se superposent avec l'empreinte IR du Copo C₆-H hôte, seules les bandes peu intenses P-O-C ne se superposent pas avec les bandes IR de la matrice polymère (**Figure X.23**). Dans les spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H / complexe CCNPh : Eu(III), seules les bandes P=O et P-O-C du complexe invité sont facilement observables. Les nombres d'onde de ces bandes correspondent à celles observées pour le complexe seul, ce qui confirme que le complexe Eu(III) : CCNPh a bien été formé et que la coordination ligand CCNPh par l'Eu(III) est conservée après insertion dans la matrice polymère, mais aucun shift n'a été observé en comparaison avec le spectre IR du complexe Eu(III) : CCNPh non inséré (**Figure X.24**). Les spectres IR n'apportent pas d'information sur les interactions non covalentes entre la matrice hôte Copo C₆-H et le complexe Eu(III) : CCNPh invité.

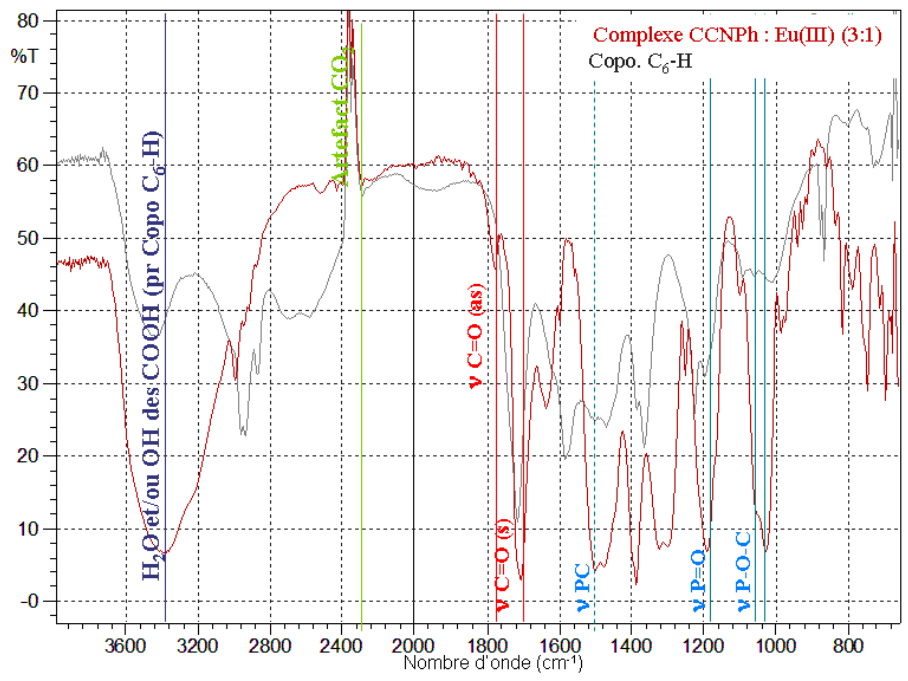
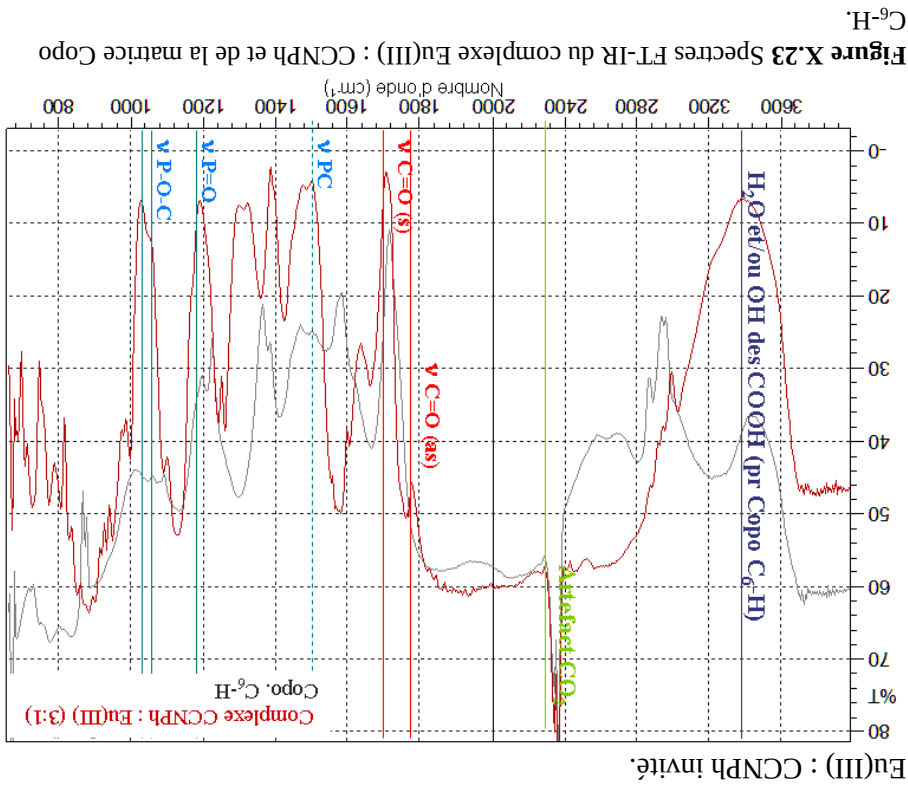


Figure X.23 Spectres FT-IR du complexe Eu(III) : CCNPh et de la matrice Copo C₆-H.



Par comparaison des spectres IR du Copo C₆-H et du complexe CCNPh : Eu(III), les principales bandes d'intérêt (bandes C=O, P=O, et P-C) de l'espèce invitée se superposent avec l'empreinte IR du Copo C₆-H hôte, seules les bandes peu intenses P-O-C ne se superposent pas avec les bandes IR de la matrice polymère (**Figure X.23**). Dans les spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H / complexe CCNPh : Eu(III), seules les bandes P=O et P-O-C du complexe invité sont facilement observables. Les nombres d'onde de ces bandes correspondent à celles observées pour le complexe seul, ce qui confirme que le complexe Eu(III) : CCNPh a bien été formé et que la coordination ligand CCNPh par l'Eu(III) est conservée après insertion dans la matrice polymère, mais aucun shift n'a été observé en comparaison avec le spectre IR du complexe Eu(III) : CCNPh non inséré (**Figure X.24**). Les spectres IR n'apportent pas d'information sur les interactions non covalentes entre la matrice hôte Copo C₆-H et le complexe Eu(III) : CCNPh invité.

Figure X.23 Spectres FT-IR du complexe Eu(III) : CCNPh et de la matrice Copo C₆-H.

X.1.4.3 Spectroscopie FT-IR

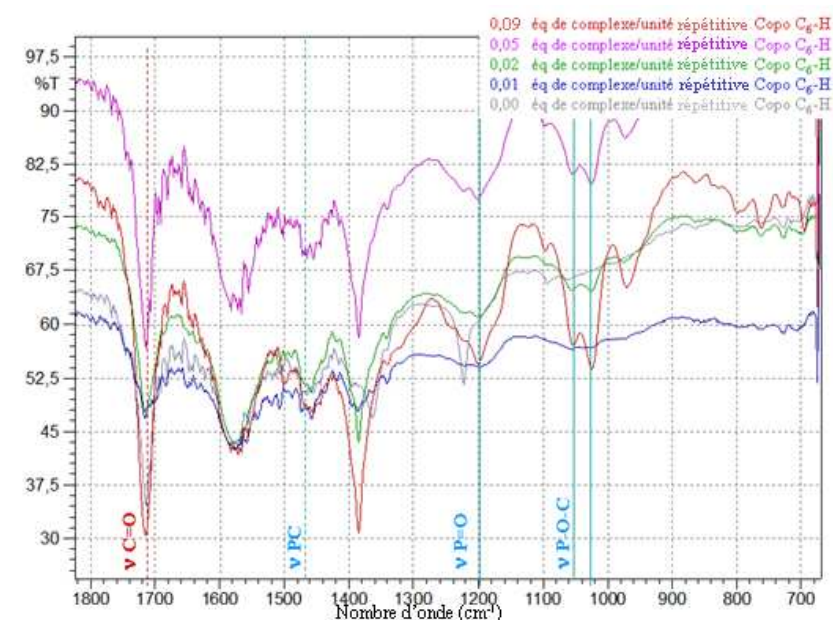


Figure X.24 Spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh).

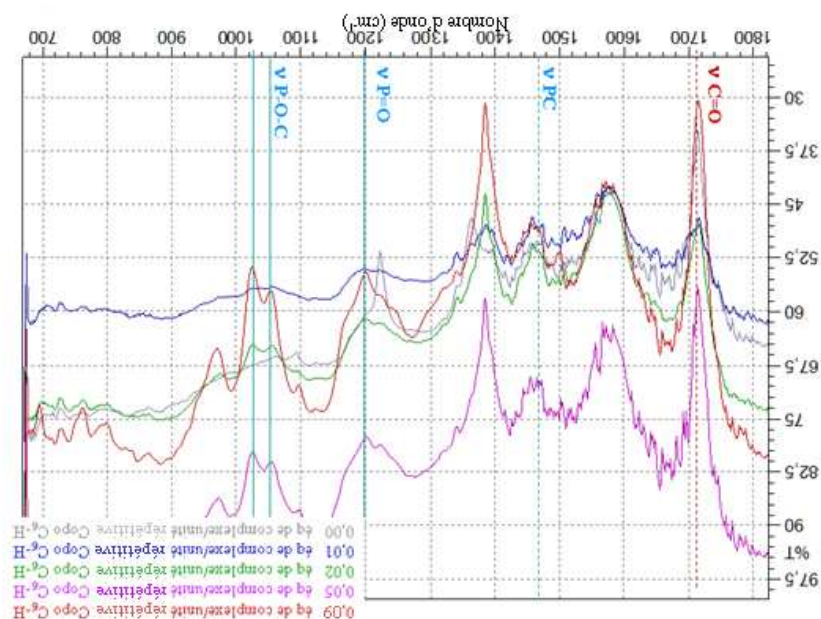
X.1.4.4 Photoluminescence (en mode émission)

Comme pour les spectres d'émission des matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate ou carbonate d'Eu(III), l'intensité de luminescence des pics relatifs à l'Eu(III) augmente avec l'augmentation du taux d'insertion en complexe Eu(III) : CCNPh (1 : 3) dans le Copo C₆-H pour des excitations à 395 ou 465 nm (Eu(III)) (**Figure X.25**).

X.1.4.4 Photoluminescence (en mode émission)

Comme pour les spectres d'émission des matériaux hybrides Copo C₆-H : nitrate ou carbonate d'Eu(III), l'intensité de luminescence des pics relatifs à l'Eu(III) augmente avec l'augmentation du taux d'insertion en complexe Eu(III) : CCNPh (1 : 3) dans le Copo C₆-H pour des excitations à 395 ou 465 nm (Eu(III)) (**Figure X.25**).

Figure X.24 Spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh).



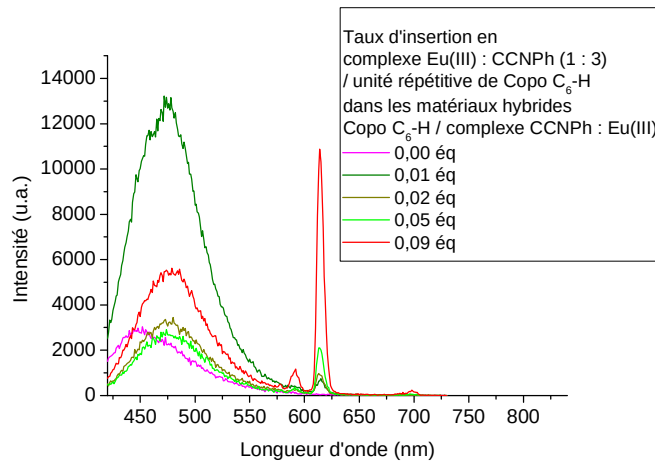


Figure X.25 Spectre d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh (1 : 3)) (excitation à 395 nm).

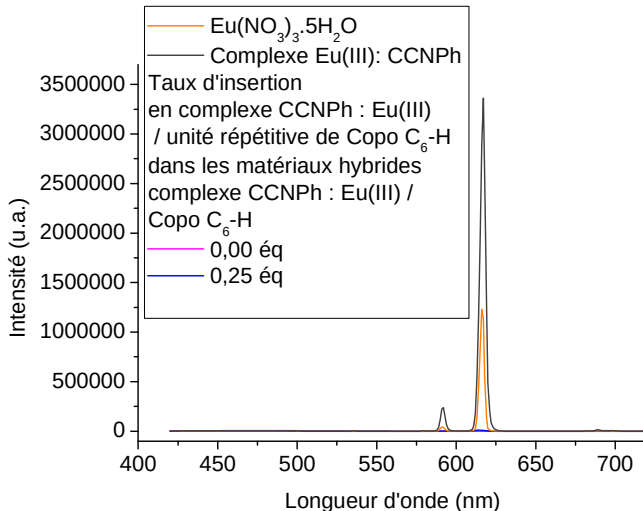


Figure X.26 Spectres d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh : Eu(III) (1 : 3)) et de l’espèce invitée seule complexe Eu(III) : CCNPh et du nitrate d’Eu(III) seul (excitation à 395 nm).

Le matériau le plus luminescent, c.à.d. celui dont le taux d’insertion en complexe Eu(III) : CCNPh est le plus élevé, présente une intensité de luminescence beaucoup plus faible que celle du nitrate d’Eu(III) ou du complexe Eu(III) : CCNPh (1 : 3) seul (**Figure X.26**). De plus, l’ensemble

complexe Eu(III) : CCNPh (1 : 3) seul (**Figure X.26**). De plus, l’ensemble luminescence beaucoup plus faible que celle du nitrate d’Eu(III) ou du complexe Eu(III) : CCNPh est le plus élevé, présente une intensité de Le matériau le plus luminescent, c.à.d. celui dont le taux d’insertion en complexe Eu(III) : CCNPh et du nitrate d’Eu(III) seul (excitation à 395 nm).

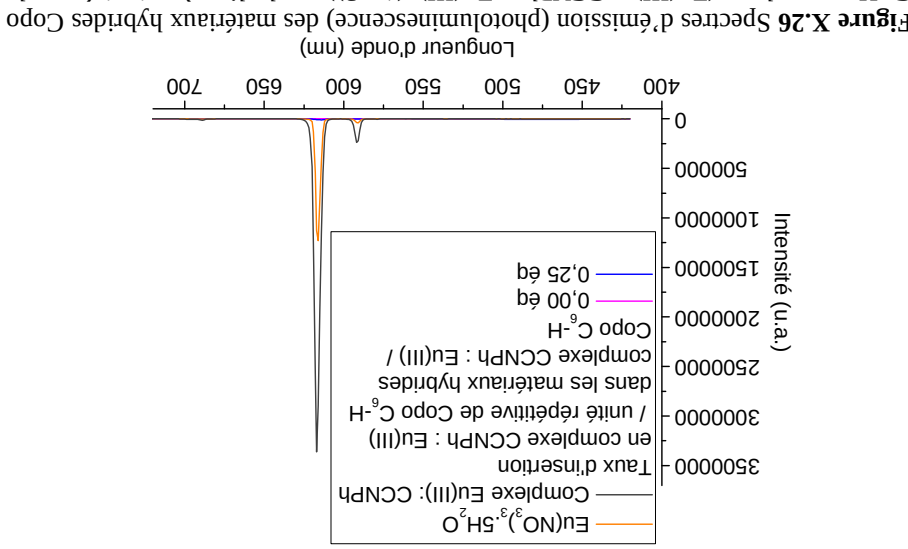
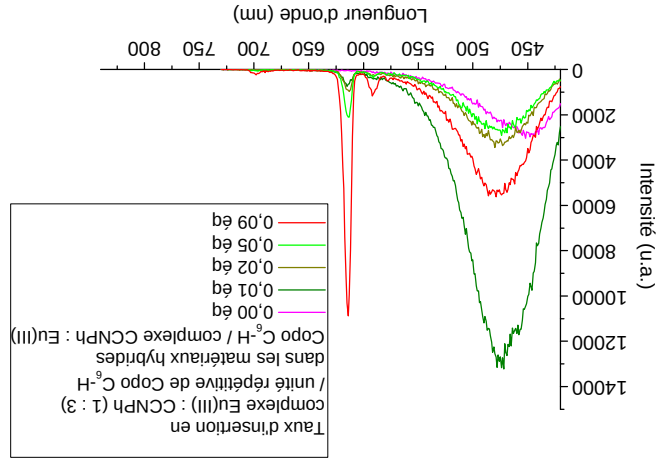


Figure X.25 Spectre d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh (1 : 3)) (excitation à 395 nm).



Dans le cas où l'excitation est faite sur le groupement Ph (276 nm), seul le matériau hybride le plus inséré en complexe Eu(III) : CCNPh : présente une intensité de luminescence plus élevée des bandes Eu(III) :

Figure X.28 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) et spectre de l'espèce invitée seule complexe Eu(III) : CCNPh corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 395 nm).

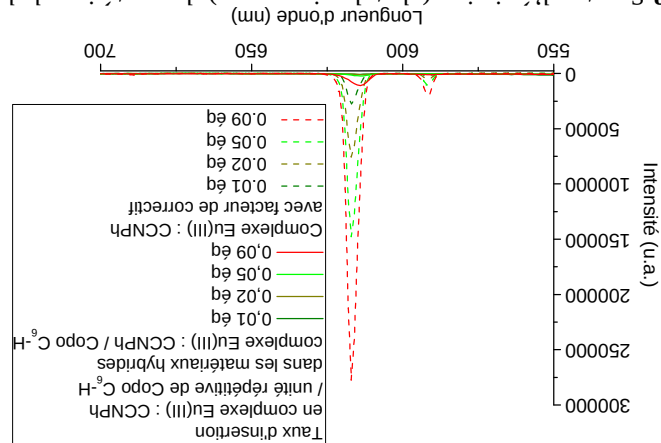
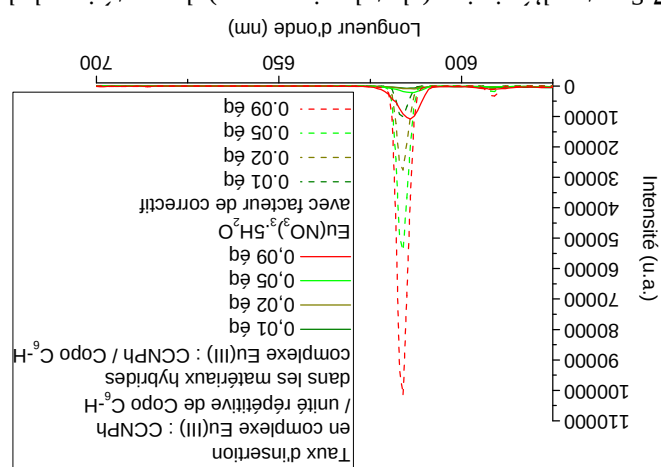


Figure X.27 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) et spectre du nitrate d'Eu(III) seul et corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 395 nm).



des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) : Eu(III) : CCNPh corrigés par un facteur correctif (Figures X.27 et X.28).

des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) présentent des intensités de luminescence beaucoup plus faibles que celles observées dans les spectres d'émission du nitrate d'Eu(III) ou du complexe Eu(III) : CCNPh corrigés par un facteur correctif (Figures X.27 et X.28).

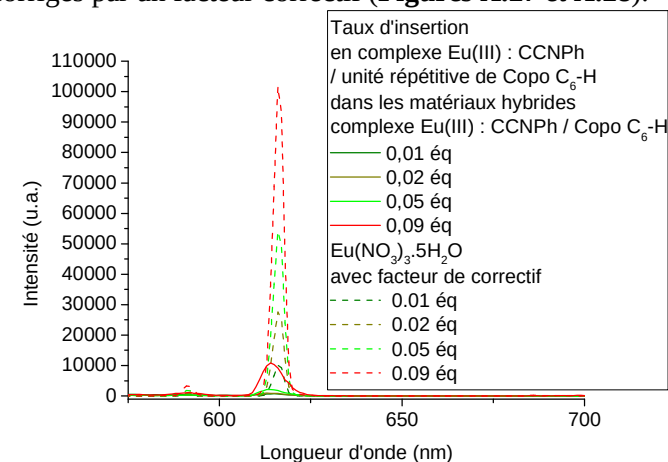


Figure X.27 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) et spectre du nitrate d'Eu(III) seul et corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 395 nm).

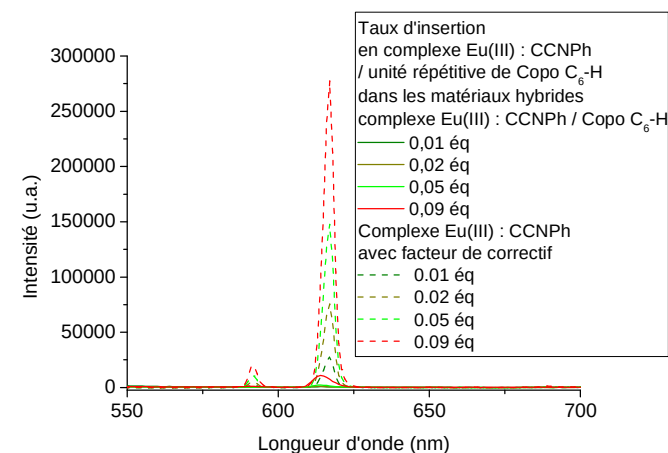


Figure X.28 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) et spectre de l'espèce invitée seule complexe Eu(III) : CCNPh corrigée selon % Eu dans chaque matériau (excitation à 395 nm).

Dans le cas où l'excitation est faite sur le groupement Ph (276 nm), seul le matériau hybride le plus inséré en complexe Eu(III) : CCNPh : présente une intensité de luminescence plus élevée des bandes Eu(III)

comparé au nitrate d’Eu(III): un faible effet antenne est visible dans ce cas (**Figure X.29**). La faible intensité de la bande Ph, superposée à la bande relative au Copo C₆-H, ne permet aucune conclusion sur l’efficacité de l’effet antenne (**Figure X.30**). La dilution ou l’insertion du complexe CCNPh : Eu(III) dans la matrice polymère Copo C₆-H empêche une excitation directe du groupement Ph ou de l’élément Eu(III) ce qui expliquerait pourquoi les intensités de luminescence des matériaux hybrides Copo C₆-H / complexes d’Eu(III) sont bien inférieures à l’intensité de luminescence du complexe d’Eu(III) seul.

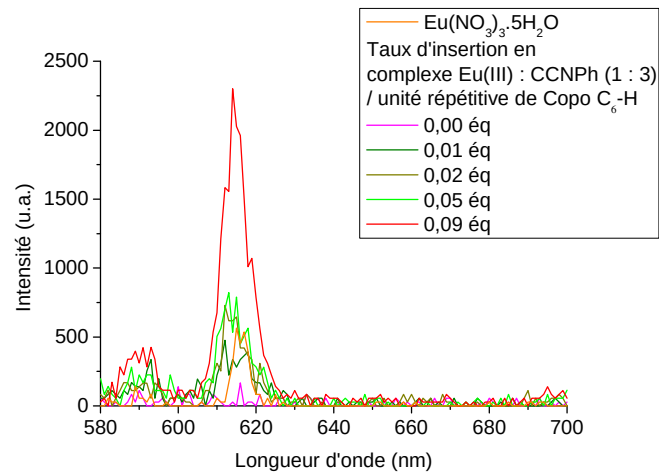


Figure X.29 Spectre d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) et spectre du nitrate d’Eu(III) seul (excitation à 276 nm, zone d’émission : bandes Eu(III)).

L’effet antenne étant déjà faible lors de l’excitation à 276 nm (bande la plus intense du groupement Ph sur le spectre UV/visible) (**Figure X.29**), si l’excitation est effectuée à 310 nm (bande moins intense du groupement Ph sur le spectre UV/visible), l’effet antenne n’est plus visible.

comparé au nitrate d’Eu(III): un faible effet antenne est visible dans ce cas (**Figure X.29**). La faible intensité de la bande Ph, superposée à la bande relative au Copo C₆-H, ne permet aucune conclusion sur l’efficacité de l’effet antenne (**Figure X.30**). La dilution ou l’insertion du complexe CCNPh : Eu(III) dans la matrice polymère Copo C₆-H empêche une excitation directe du groupement Ph ou de l’élément Eu(III) ce qui expliquerait pourquoi les intensités de luminescence des matériaux hybrides Copo C₆-H / complexes d’Eu(III) sont bien inférieures à l’intensité de luminescence du complexe d’Eu(III) seul.

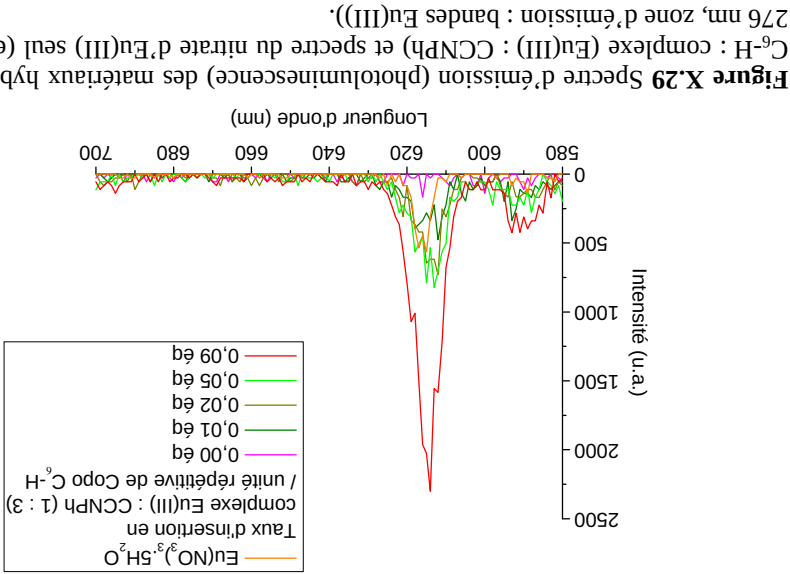


Figure X.29 Spectre d’émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) et spectre du nitrate d’Eu(III) seul (excitation à 276 nm, zone d’émission : bandes Eu(III)).

L’effet antenne étant déjà faible lors de l’excitation à 276 nm (bande la plus intense du groupement Ph sur le spectre UV/visible) (**Figure X.29**), si l’excitation est effectuée à 310 nm (bande moins intense du groupement Ph sur le spectre UV/visible), l’effet antenne n’est plus visible.

Aucune propriété remarquable n'a pu être observée pour l'ensemble des matériaux Copo C₆-H dopés avec des complexes d'Eu(III). Dans la suite

L'ensemble des matériaux Copo C₆-H : complexe d'Eu(III) (nitrate, carbonate ou ligands CCNPh) présente des comportements proches en photoluminescence. L'analyse de ces échantillons par cette méthode analytique ne permet pas d'obtenir des informations supplémentaires sur les éventuelles interactions entre l'invité (complexe d'Eu(III)) et la matrice hôte Copo C₆-H.

Les spectres FT-IR, tout comme la diffraction des rayons X, des matériaux Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) confirme la complexation de l'Eu(III) avec le ligand CCNPh mais ne permettent pas d'obtenir d'information sur d'éventuelles interactions non covalentes entre le complexe CCNPh : Eu(III) invité et la matrice hôte Copo C₆-H. Aucun effet particulier sur les intensités de luminescence (en mode émission) n'a été observé dans le cas des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh).

X.1.4.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh)

Figure X.30 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (CCNPh : Eu(III)) et spectre du nitrate d'Eu(III) seul (excitation à 276 nm, zone d'émission : bandes Ph et Copo C₆-H).

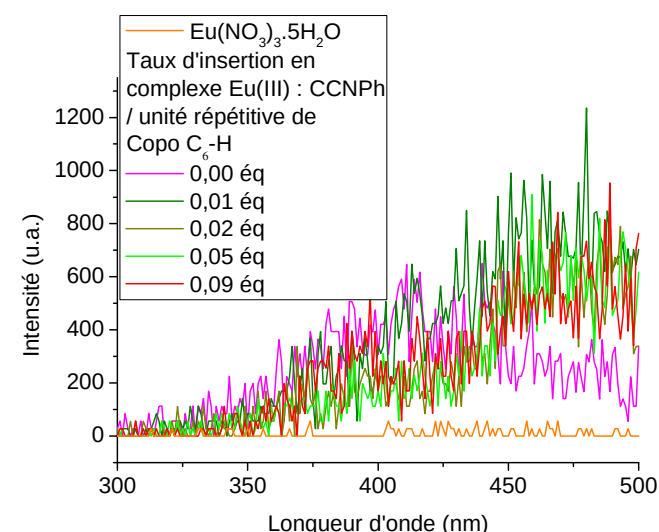
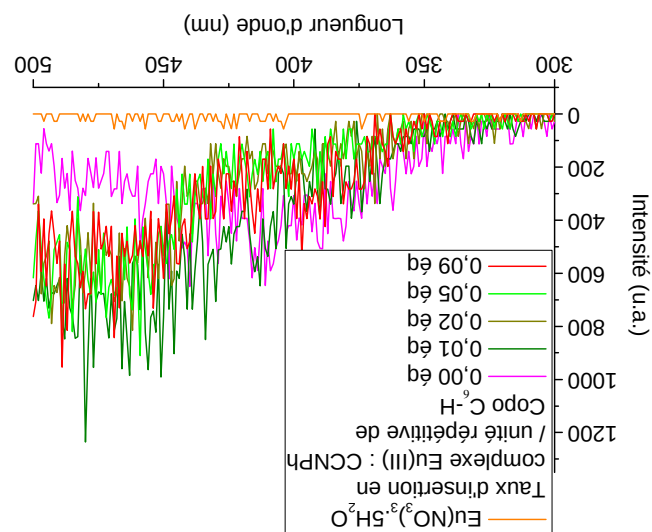


Figure X.30 Spectre d'émission (photoluminescence) des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (CCNPh : Eu(III)) et spectre du nitrate d'Eu(III) seul (excitation à 276 nm, zone d'émission : bandes Ph et Copo C₆-H).

X.1.4.5 Conclusions sur la série de matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh)

Les spectres FT-IR, tout comme la diffraction des rayons X, des matériaux Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh) confirme la complexation de l'Eu(III) avec le ligand CCNPh mais ne permettent pas d'obtenir d'information sur d'éventuelles interactions non covalentes entre le complexe CCNPh : Eu(III) invité et la matrice hôte Copo C₆-H. Aucun effet particulier sur les intensités de luminescence (en mode émission) n'a été observé dans le cas des matériaux hybrides Copo C₆-H : complexe (Eu(III) : CCNPh).

L'ensemble des matériaux Copo C₆-H : complexe d'Eu(III) (nitrate, carbonate ou ligands CCNPh) présente des comportements proches en photoluminescence. L'analyse de ces échantillons par cette méthode analytique ne permet pas d'obtenir des informations supplémentaires sur les éventuelles interactions entre l'invité (complexe d'Eu(III)) et la matrice hôte Copo C₆-H.

Aucune propriété remarquable n'a pu être observée pour l'ensemble des matériaux Copo C₆-H dopés avec des complexes d'Eu(III). Dans la suite

de ce chapitre, deux molécules organiques phosphonées ont été ensuite insérées dans le copolymère C₆-H pour former des matériaux « hôte / invité » de type hybrides « organique / organique ». Des analyses supplémentaires telles que la RMN ³¹P ou la fluorescence ont aussi été utilisées en supplément des dernières méthodes analytiques comme la diffraction des rayons X ou la spectroscopie infrarouge.

X.2 Insertion de molécules organiques phosphonées dans la matrice Copo C₆-H

X.2.1 Insertion de la molécule NNNPh dans la matrice Copo C₆-H

X.2.1.1 Choix de l'espèce invitée

La première molécule organique sélectionnée est une molécule phosphonée obtenue par synthèse avec de bons rendements et se présentant sous forme de solide blanc (**Figure X.31**). Sa structure 3D a été précédemment déterminée par diffraction des rayons X (RX) sur un monocristal (cf. **chapitre VI: Tetrahedron Lett.**). Les groupes phosphoryle et carbonyle de la molécule invitée pourraient permettre de lier de façon non covalente, par liaisons hydrogènes, les acides carboxyliques de la matrice polymère hôte et favoriser la préparation d'un matériau de type « hôte / invité ».

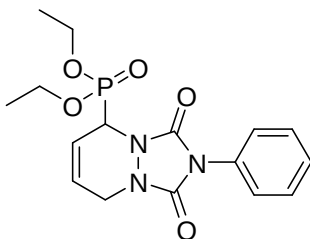


Figure X.31 Structure du ligand NNNPh.

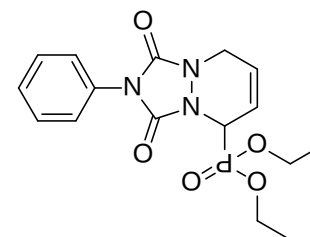
X.2.1.2 Diffraction des rayons X

La molécule NNNPh présente des pics de diffraction de poudre pour des angles 2θ supérieurs à 8° (**Figure X.32b**): il n'y a pas de superposition des pics de la molécule invitée NNNPh avec le pic relatif au Copo C₆-H (2θ

La molécule NNNPh présente des pics de diffraction de poudre pour des angles 2θ supérieurs à 8° (**Figure X.32b**): il n'y a pas de superposition des pics de la molécule invitée NNNPh avec le pic relatif au Copo C₆-H (2θ

X.2.1.2 Diffraction des rayons X

Figure X.31 Structure du ligand NNNPh.



La première molécule organique sélectionnée est une molécule phosphonée obtenue par synthèse avec de bons rendements et se présentant sous forme de solide blanc (**Figure X.31**). Sa structure 3D a été précédemment déterminée par diffraction des rayons X (RX) sur un monocristal (cf. **chapitre VI: Tetrahedron Lett.**). Les groupes phosphoryle et carbonyle de la molécule invitée pourraient permettre de lier de façon non covalente, par liaisons hydrogènes, les acides carboxyliques de la matrice polymère hôte et favoriser la préparation d'un matériau de type « hôte / invité ».

X.2.1.1 Choix de l'espèce invitée

X.2.1 Insertion de la molécule NNNPh dans la matrice Copo C₆-H

X.2 Insertion de molécules organiques phosphonées dans la matrice Copo C₆-H

de ce chapitre, deux molécules organiques phosphonées ont été ensuite insérées dans le copolymère C₆-H pour former des matériaux « hôte / invité » de type hybrides « organique / organique ». Des analyses supplémentaires telles que la RMN ³¹P ou la fluorescence ont aussi été utilisées en supplément des dernières méthodes analytiques comme la diffraction des rayons X ou la spectroscopie infrarouge.

< 8°), donc l'étude de la distance de Bragg d du copolymère hôte est possible. De plus le diffractogramme RX théorique, calculé à partir de la structure RX du monocristal de la molécule, est similaire au diffractogramme RX expérimental de la molécule NNNPh (**Figure X.32**).

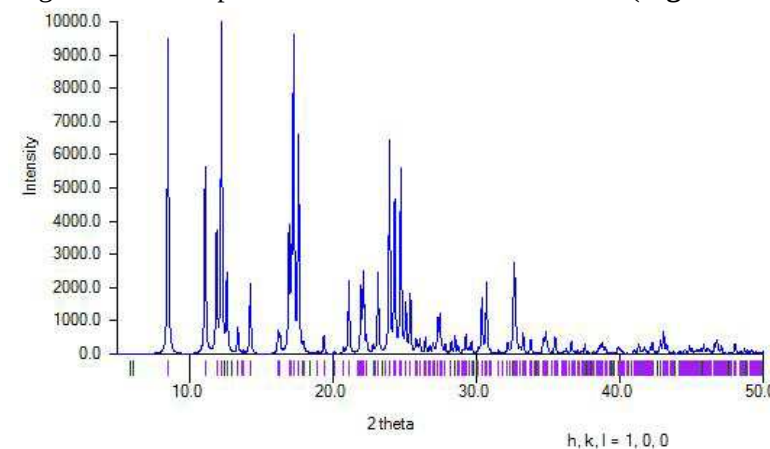


Figure X.32a Diffractogramme RX théorique de NNNPh.

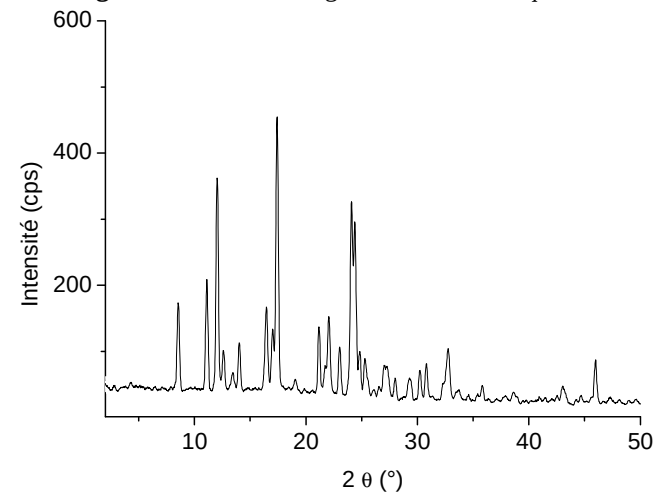


Figure X.32b Diffractogramme RX expérimental de NNNPh.

Pour l'ensemble des matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh, la partie $2\theta > 8^\circ$ ne présente aucun pic de diffractions de la molécule invitée NNNPh (**Figure X.33**). Dans la partie $2\theta < 8^\circ$, le pic relatif au Copo C₆-H est toujours visible pour des taux d'insertion de NNNPh inférieur ou égal à 0.25 éq de NNNPh / unité répétitive de Copo C₆-H (**Figure X.33**). Pour des

Pour l'ensemble des matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh, la partie $2\theta > 8^\circ$ ne présente aucun pic de diffractions de la molécule invitée NNNPh (**Figure X.33**). Dans la partie $2\theta < 8^\circ$, le pic relatif au Copo C₆-H est toujours visible pour des taux d'insertion de NNNPh inférieur ou égal à 0.25 éq de NNNPh / unité répétitive de Copo C₆-H (**Figure X.33**). Pour des

Figure X.32b Diffractogramme RX expérimental de NNNPh.

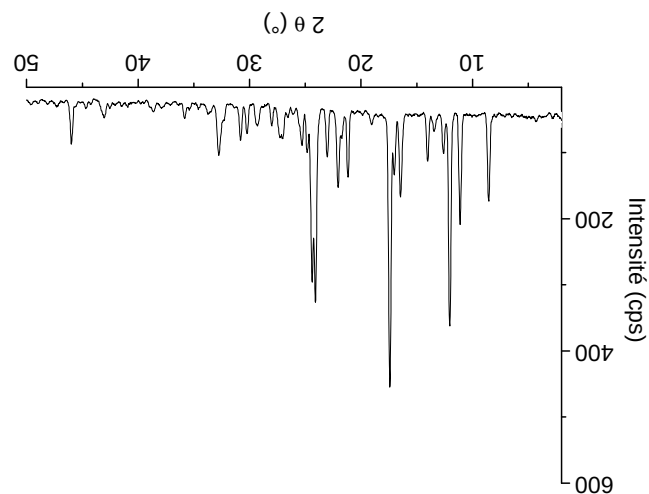
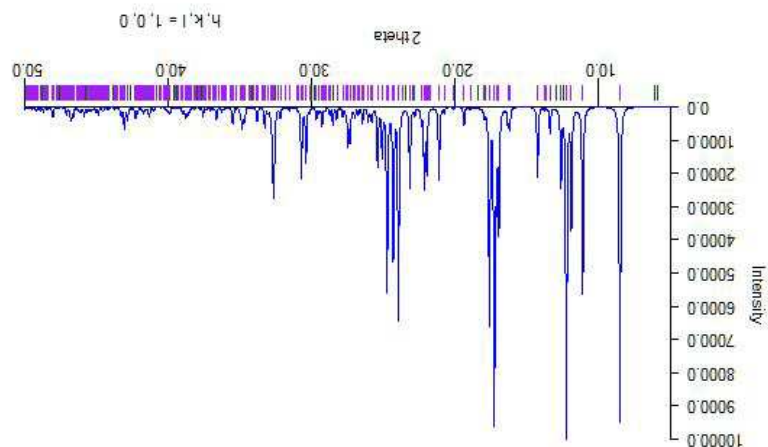


Figure X.32a Diffractogramme RX théorique de NNNPh.



diffractogramme RX expérimental de la molécule NNNPh (**Figure X.32**).

possible. De plus le diffractogramme RX théorique, calculé à partir de la structure RX du monocristal de la molécule, est similaire au

taux d'insertion supérieur, le pic du Copo C₆-H devient peu visible, la structure supramoléculaire du polymère est alors dégradée par l'insertion de l'invité. Après application de la loi de Bragg, la distance de Bragg d est déduite et le graphique $d = f$ (taux d'insertion en NNNPh) est tracé (**Figure X.34**). D'après la **figure X.34**, la distance de Bragg d du Copo C₆-H reste environ constante avec l'augmentation du taux d'insertion en NNNPh.

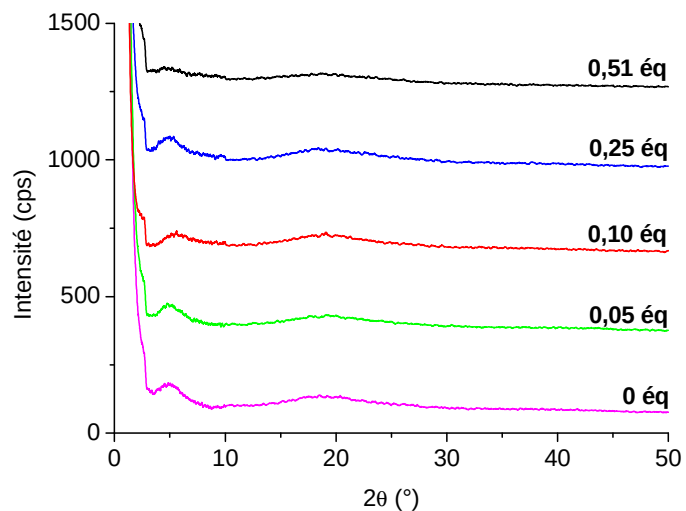


Figure X.33 Diffractogrammes RX des matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh. Pour plus de clareté, chaque diffractogramme, avec un taux d'insertion positif, est décalé de 300 cps l'un de l'autre.

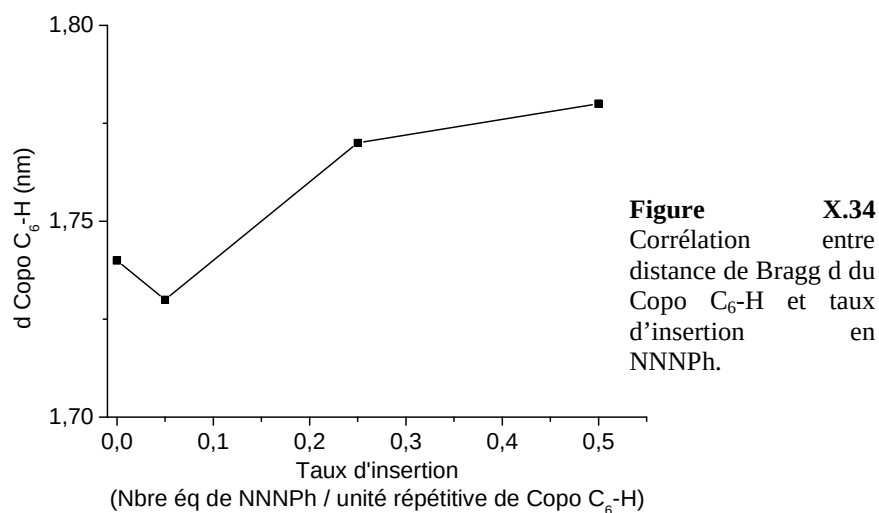


Figure X.34
Corrélation entre distance de Bragg d du Copo C₆-H et taux d'insertion en NNNPh.

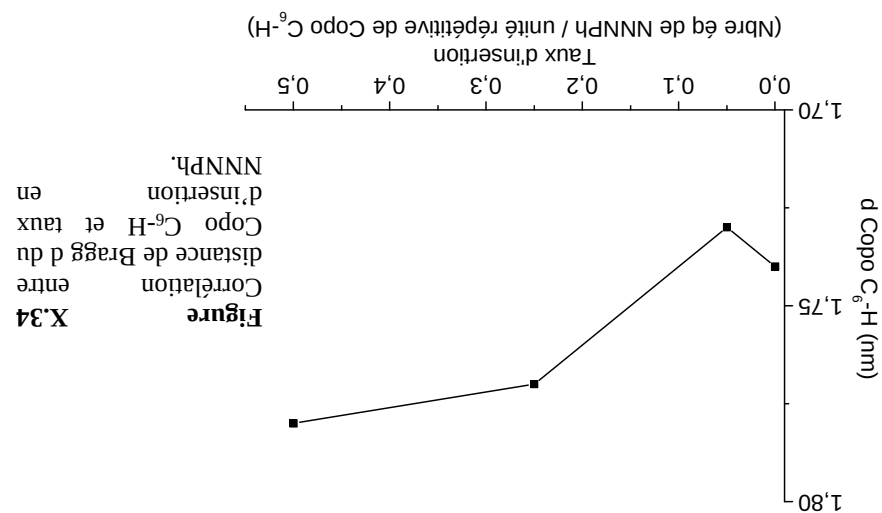
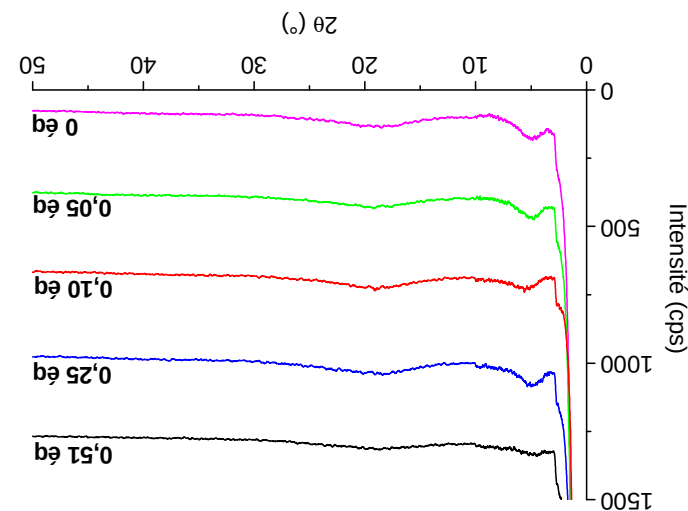


Figure X.33 Diffractogrammes RX des matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh. Pour plus de clareté, chaque diffractogramme, avec un taux d'insertion positif, est décalé de 300 cps l'un de l'autre.



taux d'insertion supérieur, le pic du Copo C₆-H devient peu visible, la structure supramoléculaire du polymère est alors dégradée par l'insertion de l'invité. Après application de la loi de Bragg, la distance de Bragg d est déduite et le graphique $d = f$ (taux d'insertion en NNNPh) est tracé (**Figure X.34**). D'après la **figure X.34**, la distance de Bragg d du Copo C₆-H reste environ constante avec l'augmentation du taux d'insertion en NNNPh.

X.2.1.3 RMN ³¹P

Quelque soit le taux d'insertion de la molécule NNNPh dans les matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh, après dissolution dans du méthanol deutéré, le pic ³¹P du cycloadduit NNNPh est présent et aucun shift n'est observé (**Figure X.35**). Aucune interaction forte entre le groupement phosphonate de l'invité NNNPh et la matrice polymère hôte n'a donc lieu.

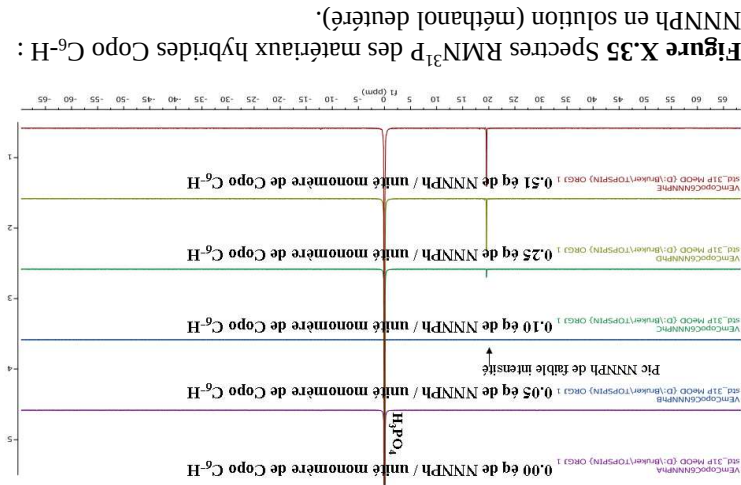


Figure X.35 Spectres RMN³¹P des matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh en solution (méthanol deutéré).

X.2.1.4 Spectroscopie FT-IR

Comme précédemment pour l'invité complexe CCNPh : Eu(III), par comparaison des spectres IR du Copo C₆-H et du cycloadduit NNNPh, les principales bandes d'intérêt (bandes C=O, P=O) de l'espèce invitée se superposent avec l'empreinte IR du Copo C₆-H hôte; seules les bandes IR moins intenses P-O-C ne se superposent pas avec les bandes IR de la matrice polymère (**Figure X.36**). Dans les spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H / NNNPh, aucun shift n'est observable pour les bandes C=O et P=O et des shifts variables sont présents pour les bandes P-O-C (**Figure X.37**). Là encore, ces spectres IR n'apportent pas d'information sur les interactions non covalentes entre Copo C₆-H / NNNPh.

X.2.1.3 RMN ³¹P

Quelque soit le taux d'insertion de la molécule NNNPh dans les matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh, après dissolution dans du méthanol deutéré, le pic ³¹P du cycloadduit NNNPh est présent et aucun shift n'est observé (**Figure X.35**). Aucune interaction forte entre le groupement phosphonate de l'invité NNNPh et la matrice polymère hôte n'a donc lieu.

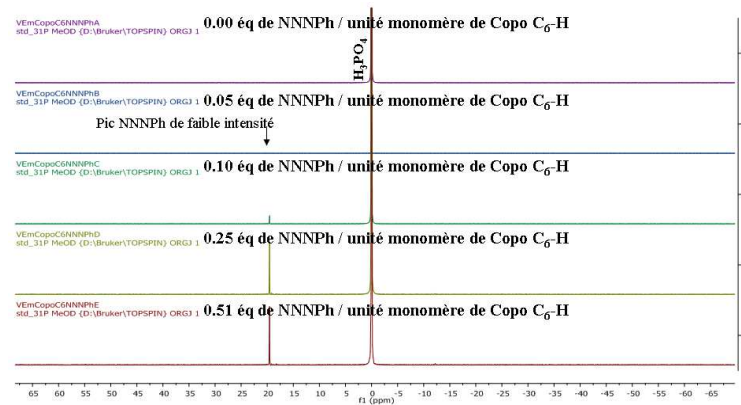


Figure X.35 Spectres RMN³¹P des matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh en solution (méthanol deutéré).

X.2.1.4 Spectroscopie FT-IR

Comme précédemment pour l'invité complexe CCNPh : Eu(III), par comparaison des spectres IR du Copo C₆-H et du cycloadduit NNNPh, les principales bandes d'intérêt (bandes C=O, P=O) de l'espèce invitée se superposent avec l'empreinte IR du Copo C₆-H hôte; seules les bandes IR moins intenses P-O-C ne se superposent pas avec les bandes IR de la matrice polymère (**Figure X.36**). Dans les spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H / NNNPh, aucun shift n'est observable pour les bandes C=O et P=O et des shifts variables sont présents pour les bandes P-O-C (**Figure X.37**). Là encore, ces spectres IR n'apportent pas d'information sur les interactions non covalentes entre Copo C₆-H / NNNPh.

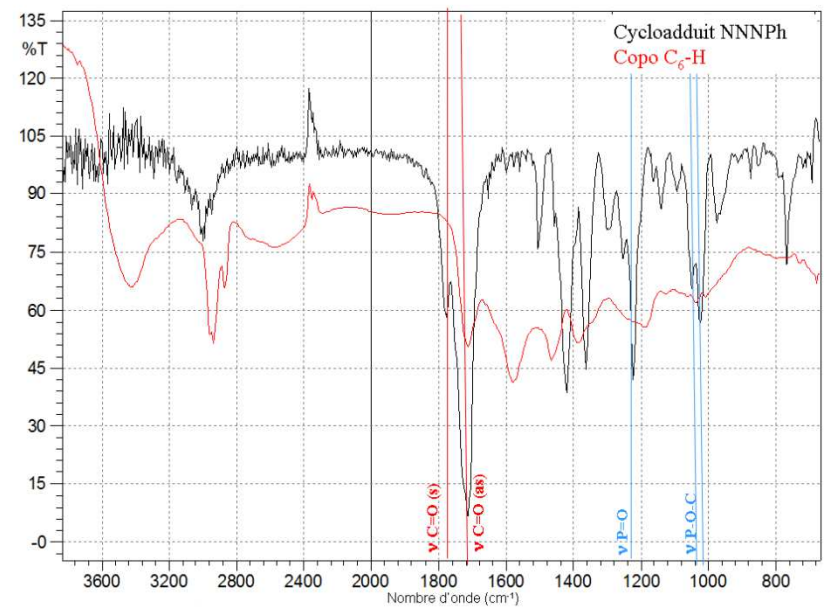


Figure X.36 Spectres FT-IR de l'invité NNNPh et de la matrice Copo C₆-H.

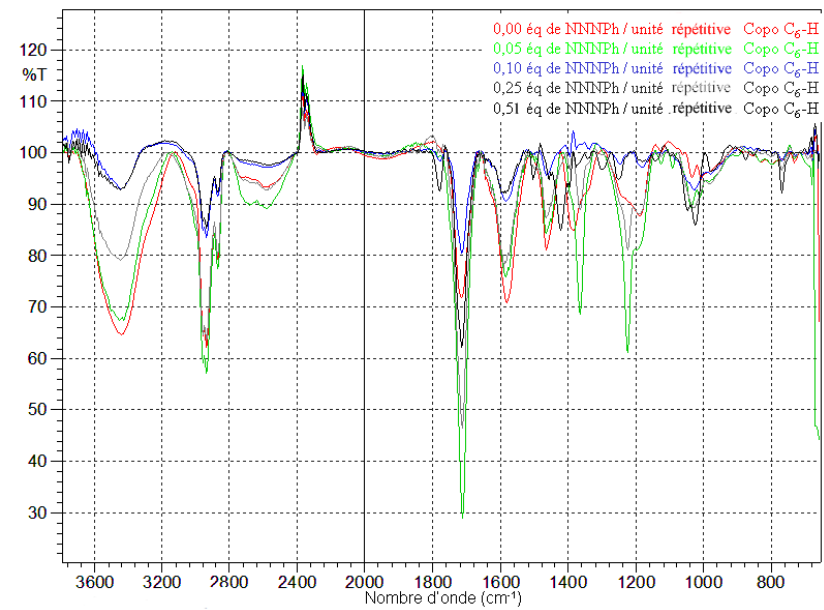


Figure X.37 Spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh.

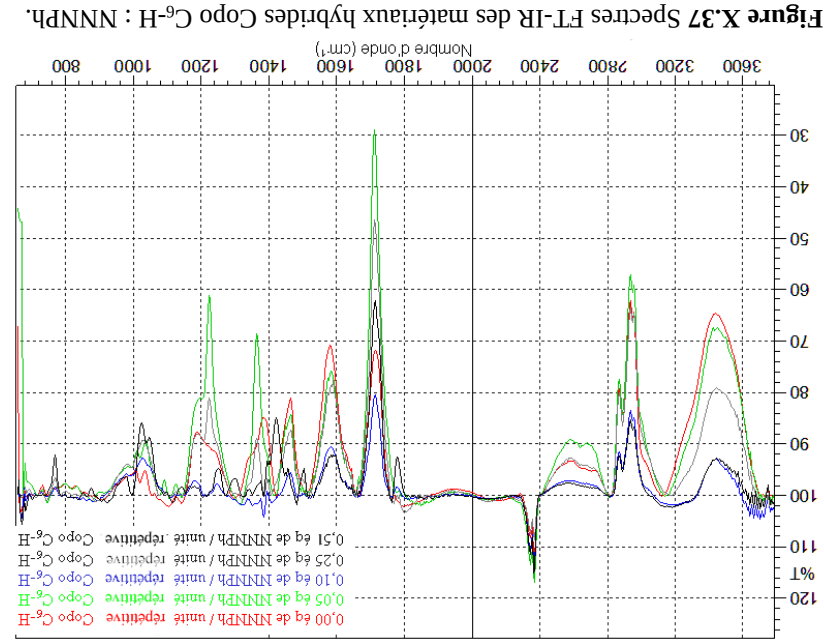


Figure X.37 Spectres FT-IR des matériaux hybrides Copo C₆-H : NNNPh.

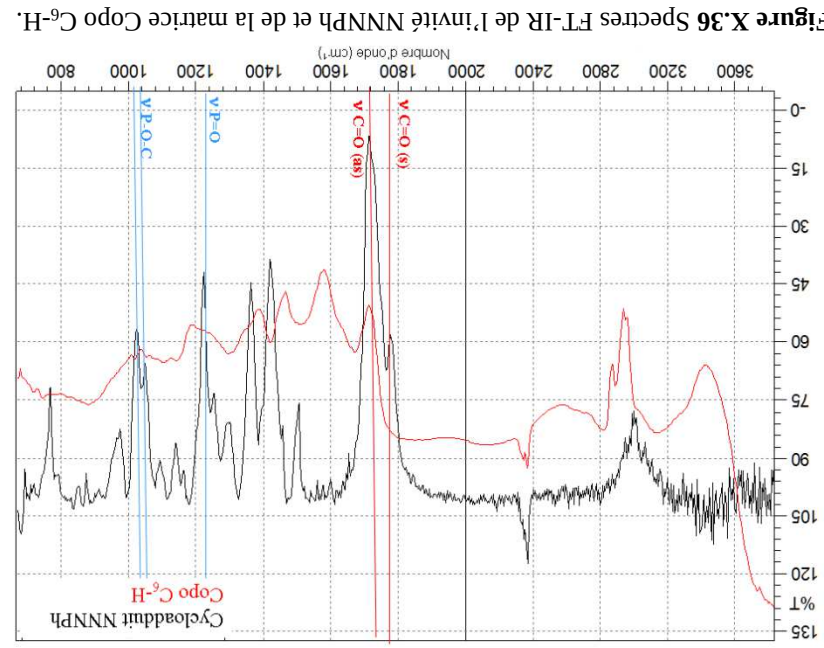


Figure X.36 Spectres FT-IR de l'invité NNNPh et de la matrice Copo C₆-H.

X.2.1.5 Photoluminescence (en mode émission)

La molécule invitée NNNPh ne possédant qu'un groupement phényle, peu fluorescent, l'analyse des matériaux Copo C₆-H / NNNPh par photoluminescence semble peu appropriée.

X.2.1.6 Conclusions sur la série de matériaux hôte / invité Copo C₆-H : NNNPh

Cette même molécule NNNPh a aussi été insérée dans d'autres polymères tels que l'homopolymère C₆ (unité répétitive allylamine *N*-substituée par une chaîne alkyle en C₆) ou le Copo C₆-Na (Copo C₆-H sous forme de sel sodique). De même que pour l'insertion dans le Copo C₆-H, aucune interaction non covalente entre la molécule NNNPh et ces polymères n'a pu être mise en évidence. Les méthodes telles que la spectroscopie FT-IR ou la diffraction des rayons X ne semblent pas être assez sensibles pour cette étude. La molécule NNNPh est dans la suite de cette étude remplacée par une molécule phosphonée possédant un groupement fluorophore qui permettra ainsi d'analyser les matériaux créés par une méthode plus sensible: la photoluminescence.

X.2.2 Insertion de la molécule CCNPyr dans la matrice Copo C₆-H

X.2.2.1 Choix de l'espèce invitée

La synthèse des molécules phosphonées, précédemment décrite (cf. **Chapitre VI**), repose sur une réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle et un diénophile de type maléimide. Du point de vue de la synthèse, le groupement fluorophore est donc plus facilement insérable sur le maléimide que sur le diène phosphoné. Parmi les maléimides commerciaux, le *N*-pyrénymaléimide est sélectionné. La structure du *N*-pyrénymaléimide étant proche de celle du *N*-phénylmaléimide, sauf au niveau de l'encombrement stérique, les conditions de la réaction de Diels Alder avec le diène phosphoné ont été mises au point pour ce diénophile, pour accéder au cycloadduit noté CCNPyr (cf. publication **Figure 2**).

X.2.1.5 Photoluminescence (en mode émission)

La molécule invitée NNNPh ne possédant qu'un groupement phényle, peu fluorescent, l'analyse des matériaux Copo C₆-H / NNNPh par photoluminescence semble peu appropriée.

X.2.1.6 Conclusions sur la série de matériaux hôte / invité Copo C₆-H : NNNPh

Cette même molécule NNNPh a aussi été insérée dans d'autres polymères tels que l'homopolymère C₆ (unité répétitive allylamine *N*-substituée par une chaîne alkyle en C₆) ou le Copo C₆-Na (Copo C₆-H sous forme de sel sodique). De même que pour l'insertion dans le Copo C₆-H, aucune interaction non covalente entre la molécule NNNPh et ces polymères n'a pu être mise en évidence. Les méthodes telles que la spectroscopie FT-IR ou la diffraction des rayons X ne semblent pas être assez sensibles pour cette étude. La molécule NNNPh est dans la suite de cette étude remplacée par une molécule phosphonée possédant un groupement fluorophore qui permettra ainsi d'analyser les matériaux créés par une méthode plus sensible: la photoluminescence.

X.2.2 Insertion de la molécule CCNPyr dans la matrice Copo C₆-H

X.2.2.1 Choix de l'espèce invitée

La synthèse des molécules phosphonées, précédemment décrite (cf. **Chapitre VI**), repose sur une réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle et un diénophile de type maléimide. Du point de vue de la synthèse, le groupement fluorophore est donc plus facilement insérable sur le maléimide que sur le diène phosphoné. Parmi les maléimides commerciaux, le *N*-pyrénymaléimide est sélectionné. La structure du *N*-pyrénymaléimide étant proche de celle du *N*-phénylmaléimide, sauf au niveau de l'encombrement stérique, les conditions de la réaction de Diels Alder avec le diène phosphoné ont été mises au point pour ce diénophile, pour accéder au cycloadduit noté CCNPyr (cf. publication **Figure 2**).

X.2.2.2 Avant propos: littérature: le pyrène comme dopant ou comme groupement d'intérêt en chimie des matériaux et des polymères

Le pyrène est souvent utilisé en chimie des matériaux car il présente des propriétés de photoluminescence particulières. Le pyrène peut être utilisé comme dopant dans différents milieux pour une étude de structure de ces milieux ou pour ajouter des propriétés luminescentes à des matériaux peu ou non luminescents. Le pyrène peut être aussi utilisé comme substituant et greffé sur différentes macromolécules ou matériaux, permettant l'étude de la dynamique, de l'interaction entre ces différentes macromolécules ou de la structure de ces nouveaux matériaux.

X.2.2.2.1 Généralités sur les propriétés de photoluminescence du pyrène

Grâce à une étude de photoluminescence des différents matériaux, il est donc possible d'obtenir des informations sur le niveau d'agrégation du groupement pyrène ainsi que sur la polarité et la viscosité de l'environnement direct du groupement pyrène. Le groupement pyrène existe sous différentes formes, selon la structure de la molécule sur lequel il est greffé, et selon la concentration avec laquelle il se trouve dans l'échantillon. Un groupement pyrène isolé est sous forme de monomère. Sur un spectre d'émission en photoluminescence, un ensemble de bandes fines sont visibles avec des longueurs d'onde comprises entre environ 370 et 410 nm. Notons que le nombre de bandes fines visibles pour le monomère dépend de la position de la substitution sur le pyrène et de la nature du substituant. Si les deux plans des groupements pyrènes se retrouvent à proximité dans l'espace (séparés d'une distance d'environ 3-4 Å) et de façon parallèle, les groupements pyrène sont associés par π -stacking. Deux formes sont alors possibles selon l'état d'excitation des deux groupements: soit l'état excité est partagé entre les deux monomères on a alors un excimère (en émission, un shift bathochromique est observé pour la bande de l'excimère comparé aux bandes des monomères, de plus la bande de l'excimère est une bande peu définie et large), soit l'excitation reste localisée sur l'un des deux monomères, l'autre monomère restant à l'état fondamental: on est alors en présence de dimère (en émission une bande fine apparaît vers 420 nm). Dans

Grâce à une étude de photoluminescence des différents matériaux, il est donc possible d'obtenir des informations sur le niveau d'agrégation du groupement pyrène ainsi que sur la polarité et la viscosité de l'environnement direct du groupement pyrène. Le groupement pyrène existe sous différentes formes, selon la structure de la molécule sur lequel il est greffé, et selon la concentration avec laquelle il se trouve dans l'échantillon. Un groupement pyrène isolé est sous forme de monomère. Sur un spectre d'émission en photoluminescence, un ensemble de bandes fines sont visibles avec des longueurs d'onde comprises entre environ 370 et 410 nm. Notons que le nombre de bandes fines visibles pour le monomère dépend de la position de la substitution sur le pyrène et de la nature du substituant. Si les deux plans des groupements pyrènes se retrouvent à proximité dans l'espace (séparés d'une distance d'environ 3-4 Å) et de façon parallèle, les groupements pyrène sont associés par π -stacking. Deux formes sont alors possibles selon l'état d'excitation des deux groupements: soit l'état excité est partagé entre les deux monomères on a alors un excimère (en émission, un shift bathochromique est observé pour la bande de l'excimère comparé aux bandes des monomères, de plus la bande de l'excimère est une bande peu définie et large), soit l'excitation reste localisée sur l'un des deux monomères, l'autre monomère restant à l'état fondamental: on est alors en présence de dimère (en émission une bande fine apparaît vers 420 nm). Dans

X.2.2.2.1 Généralités sur les propriétés de photoluminescence du pyrène

Le pyrène est souvent utilisé en chimie des matériaux car il présente des propriétés de photoluminescence particulières. Le pyrène peut être utilisé comme dopant dans différents milieux pour une étude de structure de ces milieux ou pour ajouter des propriétés luminescentes à des matériaux peu ou non luminescents. Le pyrène peut être aussi utilisé comme substituant et greffé sur différentes macromolécules ou matériaux, permettant l'étude de la dynamique, de l'interaction entre ces différentes macromolécules ou de la structure de ces nouveaux matériaux.

X.2.2.2 Avant propos: littérature: le pyrène comme dopant ou comme groupement d'intérêt en chimie des matériaux et des polymères

De nombreux polymères de natures différentes (de nature hydrophile: polyéthylène glycol (PEG), poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA), polyéthylène téréphthalate (PET); de nature hydrophobe: polyéthylène (PE), polystyrène (PS), polyvinylnaphtalène; de nature mixte avec le copolymère polyéthylène-poly(styrène-co-butylméthacrylate) PE-P(S-co-BMA) ou de nature polyélectrolytique: poly(acide -2-éthylacrylique), polystyrène sulfonate ou poly(allylamine hydrochlorure) (PAH)) ont été dopés avec du pyrène. Cette partie sera plus longuement discutée dans l'introduction de la publication suivante (cf. **partie X.3c**). Le pyrène peut aussi être introduit durant la polymérisation comme c'est le cas pour un polymère obtenu par voie sol-gel.^[22b]

Le pyrène peut être introduit comme dopant dans d'autres structures, que des polymères, telles que des argiles^[25] (en modifiant la structure d'une bicouche), des micelles^[XVI, 23b], des membranes phospholipidiques^[XVII] (des acides gras de différentes longueurs substitués par un groupement pyrène ont

et des polymères

X.2.2.2 Intérêt du pyrène dans la chimie des matériaux

Le cas de pyrène non substitué à l'état solide, seul la bande excimère est présente sur le spectre d'émission (cf. Supporting Information **Figure S7b**). Dans le cas de solutions diluées en pyrène ($[\text{pyrène}] < 10^{-6} \text{ M}$), les bandes monomère et dimère sont alors présentes (cf. publication **Figure 3**). La bande relative à l'excimère est visible pour des solutions concentrées en pyrène ($[\text{pyrène}] > 10^{-3} \text{ M}$). Pour des concentrations intermédiaires, on est en présence de cas intermédiaires où les bandes monomère, dimère et excimère sont présentes sur le spectre d'émission en photoluminescence. De même que précédemment pour les complexes d'Eu(III) et dans le cas de spectres d'émission ne contenant que des bandes monomère et dimère (cas des solutions diluées), le calcul de ratio d'intensités de luminescence de certaines bandes permet d'évaluer la polarité du milieu dans lequel se trouve le groupement pyrène, les longueurs d'onde des différentes bandes étant peu ou non modifiées. La première bande de transition (I) est dépendante de la polarité de l'environnement du pyrène contrairement à la troisième (III) ou à la cinquième (V) bande de transition. L'intensité de la bande I comparée aux bandes III et V augmentent dans le cas de solvants polaires, et donc les ratios I/III et I/V augmentent avec la polarité du milieu où se trouve le groupement pyrène.

le cas de pyrène non substitué à l'état solide, seul la bande excimère est présente sur le spectre d'émission (cf. Supporting Information **Figure S7b**). Dans le cas de solutions diluées en pyrène ($[\text{pyrène}] < 10^{-6} \text{ M}$), les bandes monomère et dimère sont alors présentes (cf. publication **Figure 3**). La bande relative à l'excimère est visible pour des solutions concentrées en pyrène ($[\text{pyrène}] > 10^{-3} \text{ M}$). Pour des concentrations intermédiaires, on est en présence de cas intermédiaires où les bandes monomère, dimère et excimère sont présentes sur le spectre d'émission en photoluminescence. De même que précédemment pour les complexes d'Eu(III) et dans le cas de spectres d'émission ne contenant que des bandes monomère et dimère (cas des solutions diluées), le calcul de ratio d'intensités de luminescence de certaines bandes permet d'évaluer la polarité du milieu dans lequel se trouve le groupement pyrène, les longueurs d'onde des différentes bandes étant peu ou non modifiées. La première bande de transition (I) est dépendante de la polarité de l'environnement du pyrène contrairement à la troisième (III) ou à la cinquième (V) bande de transition. L'intensité de la bande I comparée aux bandes III et V augmentent dans le cas de solvants polaires, et donc les ratios I/III et I/V augmentent avec la polarité du milieu où se trouve le groupement pyrène.

X.2.2.2.2 Intérêt du pyrène dans la chimie des matériaux et des polymères

De nombreux polymères de natures différentes (de nature hydrophile: polyéthylène glycol (PEG), poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA), polyéthylène téréphthalate (PET); de nature hydrophobe: polyéthylène (PE), polystyrène (PS), polyvinylnaphtalène; de nature mixte avec le copolymère polyéthylène-poly(styrène-co-butylméthacrylate) PE-P(S-co-BMA) ou de nature polyélectrolytique: poly(acide -2-éthylacrylique), polystyrène sulfonate ou poly(allylamine hydrochlorure) (PAH)) ont été dopés avec du pyrène. Cette partie sera plus longuement discutée dans l'introduction de la publication suivante (cf. **partie X.3c**). Le pyrène peut aussi être introduit durant la polymérisation comme c'est le cas pour un polymère obtenu par voie sol-gel.^[22b]

Le pyrène peut être introduit comme dopant dans d'autres structures, que des polymères, telles que des argiles^[25] (en modifiant la structure d'une bicouche), des micelles^[XVI, 23b], des membranes phospholipidiques^[XVII] (des acides gras de différentes longueurs substitués par un groupement pyrène ont

servi de dopant pour jauger les épaisseurs de membranes), ou encore des membranes de bactéries.^[24a] Des études de diffusion du pyrène ont été réalisées dans plusieurs résines.^[XVIII] Le pyrène peut aussi être adsorbé par chimisorption sur des couches d'alumine pour créer un senseur par photoluminescence sensible à la présence d'oxygène.^[XIX]

Le pyrène peut aussi être greffé comme substituant sur des polymères à l'aide de fonctions esters ou amides pour apporter de nouvelles propriétés aux matériaux^[XX] ou pour étudier la dynamique de ces macromolécules.^[XXI, 22c]

Des assemblages supramoléculaires photoluminescents à base de pyrène peuvent être aussi réalisés. C'est le cas d'un pyrène encapsulé dans une structure de type β -cyclodextrine (CD) modifiée par des nanoparticules de titane.^[XXIIa] A l'aide des interactions non covalentes entre le pyrène et la cavité apolaire de la cyclodextrine créant un microenvironnement ainsi que par le transfert de charge entre le pyrène et la nanoparticule de titane, l'intensité de photoluminescence de ce système supramoléculaire est augmentée comparée à un simple système β -CD : pyrène.^[35] Le pyrène peut être greffé sur d'autres types de systèmes supramoléculaires tels qu'un calixarène^[XXXIII] (servant de senseur de cations Na^+) ou un triacide chélaté par un ion Eu^{3+} ^[7a] (transfert d'énergie entre l'Eu(III) et le groupement pyrène).

Le groupement pyrène peut aussi être greffé sur les extrémités de macromolécules telles que des brins d'ADN^[7a] ou des oligonucléotides^[XXIV, 7a-b] pour une étude d'hybridation de ces macromolécules. Lors de l'hybridation, les deux brins complémentaires s'auto-assemblent et les deux plans des groupements pyrènes se retrouvent parallèles et proches dans l'espace: l'hybridation est alors détectable en photoluminescence en mode émission par la formation d'excimères ou d'exciplexes (Dans le cas d'exciplexe, le partage d'un état excité se fait entre deux entités différentes, par exemple: entre une entité pyrène et une entité naphthalène. L'excimère est un cas particulier de l'exciplexe où le partage de l'état excité se fait entre deux entités identiques.). Par le même principe, l'étude des interactions électrostatiques entre des dendrons substitués par un groupement pyrène et de l'ADN plasmide peut être utilisée, l'interaction dendron-ADN plasmide étant ici détectée en photoluminescence par le désassemblage des excimères des dendrons pyréniques.^[XXV]

Des dérivés de pyrènes substitués par des groupements polyaromatiques sont utilisés au sein de matériaux électroluminescents^[XXVI]

Des dérivés de pyrènes substitués par des groupements polyaromatiques sont utilisés au sein de matériaux électroluminescents^[XXVII]

Des dérivés de pyrènes substitués par des groupements polyaromatiques sont utilisés au sein de matériaux électroluminescents^[XXVIII]

Des assemblages supramoléculaires photoluminescents à base de pyrène peuvent être aussi réalisés. C'est le cas d'un pyrène encapsulé dans une structure de type β -cyclodextrine (CD) modifiée par des nanoparticules de titane.^[XXIIa] A l'aide des interactions non covalentes entre le pyrène et la cavité apolaire de la cyclodextrine créant un microenvironnement ainsi que par le transfert de charge entre le pyrène et la nanoparticule de titane, l'intensité de photoluminescence de ce système supramoléculaire est augmentée comparée à un simple système β -CD : pyrène.^[35] Le pyrène peut être greffé sur d'autres types de systèmes supramoléculaires tels qu'un calixarène^[XXXIII] (servant de senseur de cations Na^+) ou un triacide chélaté par un ion Eu^{3+} ^[7a] (transfert d'énergie entre l'Eu(III) et le groupement pyrène).

Le pyrène peut aussi être greffé comme substituant sur des polymères à l'aide de fonctions esters ou amides pour apporter de nouvelles propriétés aux matériaux^[XX] ou pour étudier la dynamique de ces macromolécules.^[XXI, 22c]

Des études de diffusion du pyrène ont été réalisées dans plusieurs résines.^[XVIII] Le pyrène peut aussi être adsorbé par chimisorption sur des couches d'alumine pour créer un senseur par photoluminescence sensible à la présence d'oxygène.^[XIX]

tels des matériaux pour laser, ou comme dopants dans des structures particulières tels des cristaux liquides cholestériques [XXVII] pour des applications similaires.

X.2.2.3 Publication

Principaux thèmes abordés dans la publication

Un groupement pyrène a été introduit sur la molécule invitée *via* le diénophile *N*-pyrénylmaléimide. Ce groupement va permettre à l'aide de la photoluminescence (en mode émission) de déterminer le niveau d'aggrégation de la molécule invitée ainsi que le type d'environnement où se trouve le groupement pyrène. La diffraction des rayons X va permettre de savoir si les matériaux de type « hôte / invité » créés sont homogènes. Pour cette raison les matériaux préparés sont sous forme de poudres solides. Ces mêmes échantillons seront testés en photoluminescence. Des analyses comme la spectroscopie FT-IR ou la RMN ³¹P pourraient amener des informations complémentaires sur les interactions entre la molécule invitée CCNPyr et le copolymère hôte Copo C₆-H. Dans le but de mieux mettre en évidence les interactions non covalentes entre la molécule invitée et la matrice hôte, les résultats obtenus pour ces matériaux de type « hôte / invité » seront comparés avec des matériaux de type « hôte / invité » utilisant un autre polymère: le polyéthylène glycol (PEG-5000) possédant une structure très différente du copolymère Copo C₆-H.

Publication

Cette publication a été soumise en novembre 2012 dans *Molecules*.

Title A novel pyrene- and phosphonate-containing fluorescence probe as guest molecule in a host polymer matrix

Authors Elise Villemain, Benjamin Elias, Michel Devillers and Jacqueline Marchand-Brynaert *

tels des matériaux pour laser, ou comme dopants dans des structures particulières tels des cristaux liquides cholestériques [XXVII] pour des applications similaires.

X.2.2.3 Publication

Principaux thèmes abordés dans la publication

Un groupement pyrène a été introduit sur la molécule invitée *via* le diénophile *N*-pyrénylmaléimide. Ce groupement va permettre à l'aide de la photoluminescence (en mode émission) de déterminer le niveau d'aggrégation de la molécule invitée ainsi que le type d'environnement où se trouve le groupement pyrène. La diffraction des rayons X va permettre de savoir si les matériaux de type « hôte / invité » créés sont homogènes. Pour cette raison les matériaux préparés sont sous forme de poudres solides. Ces mêmes échantillons seront testés en photoluminescence. Des analyses comme la spectroscopie FT-IR ou la RMN ³¹P pourraient amener des informations complémentaires sur les interactions entre la molécule invitée CCNPyr et le copolymère hôte Copo C₆-H. Dans le but de mieux mettre en évidence les interactions non covalentes entre la molécule invitée et la matrice hôte, les résultats obtenus pour ces matériaux de type « hôte / invité » seront comparés avec des matériaux de type « hôte / invité » utilisant un autre polymère: le polyéthylène glycol (PEG-5000) possédant une structure très différente du copolymère Copo C₆-H.

Publication

Cette publication a été soumise en novembre 2012 dans *Molecules*.

Title A novel pyrene- and phosphonate-containing fluorescence probe as guest molecule in a host polymer matrix

Authors Elise Villemain, Benjamin Elias, Michel Devillers and Jacqueline Marchand-Brynaert *

Affiliations Institute of Condensed Matter and Nanosciences, Université catholique de Louvain, Bâtiment Lavoisier, place Louis Pasteur 1, Boîte L4.01.02, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium.

Corresponding author : Jacqueline Marchand-Brynaert (jacqueline.marchand@uclouvain.be), Phone : +32(10)472746 ; Fax : +32(10)474168.

Abstract

New host-guest materials have been prepared by incorporation of a home-made organic probe displaying a pyrene motif and a phosphonate function into a regular amphiphilic copolymer. Using powder X-Ray diffraction, photoluminescence and FT-IR spectroscopy, we have been able to study the non-covalent interactions between the host matrix and the guest molecule in the solid state. Interestingly, we have shown that the matrix directs the guest spatial localization and alters its properties. Thanks to the comparison of pyrene vs *N*-pyrenylmaleimide derivatives, the influence of the chemical nature of the guest molecules on the non-covalent interactions with the host have been studied. In addition, using polyethylene glycol as a reference host, we have been able to evidence a true matrix effect within our new insertion materials. The phosphonated guest molecule appears to be a novel probe targeting the hydrophilic domain of the host copolymer.

Keywords Host-guest systems, Luminescence, Phosphorus, Polymers.

Introduction

Supramolecular chemistry has received considerable interest in the past decade.^[1] Non covalent interactions are used in order to assemble designed building blocks. These assemblies have various applications such as microreactors,^[2] organic or anionic species sensors,^[3] materials for optical and electroluminescent devices.^[4]

Among the variety of optical sensors, the pyrene motif is often used for monitoring the polarity and viscosity of environments.^[5] The formation of

Supramolecular chemistry has received considerable interest in the past decade.^[1] Non covalent interactions are used in order to assemble designed building blocks. These assemblies have various applications such as microreactors,^[2] organic or anionic species sensors,^[3] materials for optical and electroluminescent devices.^[4] Among the variety of optical sensors, the pyrene motif is often used for monitoring the polarity and viscosity of environments.^[5] The formation of

Introduction

Keywords Host-guest systems, Luminescence, Phosphorus, Polymers.

New host-guest materials have been prepared by incorporation of a home-made organic probe displaying a pyrene motif and a phosphonate function into a regular amphiphilic copolymer. Using powder X-Ray diffraction, photoluminescence and FT-IR spectroscopy, we have been able to study the non-covalent interactions between the host matrix and the guest molecule in the solid state. Interestingly, we have shown that the matrix directs the guest spatial localization and alters its properties. Thanks to the comparison of pyrene vs *N*-pyrenylmaleimide derivatives, the influence of the chemical nature of the guest molecules on the non-covalent interactions with the host have been studied. In addition, using polyethylene glycol as a reference host, we have been able to evidence a true matrix effect within our new insertion materials. The phosphonated guest molecule appears to be a novel probe targeting the hydrophilic domain of the host copolymer.

Abstract

Corresponding author : Jacqueline Marchand-Brynaert (jacqueline.marchand@uclouvain.be), Phone : +32(10)472746 ; Fax : +32(10)474168.

Affiliations Institute of Condensed Matter and Nanosciences, Université catholique de Louvain, Bâtiment Lavoisier, place Louis Pasteur 1, Boîte L4.01.02, B-1348 Louvain-La-Neuve, Belgium.

excimer species from pyrene derivatives allows, in solution, the detection of metallic cations by formation of supramolecular assemblies,^[6] the study of hybridization of complex systems such as nucleic acids,^[7] the dynamic investigation of macromolecules such as dendrimers and auto-assembled polymers.^[8] Pyrene incorporated polymer films were prepared with the aim of creating new electronic or optical devices. The spin coating method, using a mixed solution of pyrene / polymer and the “soaking” method, using a pyrene solution adsorbed on a polymer film, are the classical methods for the preparation of pyrene incorporated films. The intensity of photoluminescence of pyrene (or monosubstituted pyrene derivatives) incorporated in films made from polyethylene,^[9] polypropylene,^[10] polystyrene,^[11] polyvinylalcohol^[12], poly(methylmethacrylate)^[13] and sodium polyacrylate^[12] increases with the enhancement of pyrene concentration. The thickness of the film and the pyrene concentration are the principal parameters for the modification of photoluminescence profile.^[9,11] The study of non covalent interactions inside pyrene-incorporated copolymers featuring different domains of polarity is not described in the literature so far; moreover, no example has been previously found describing a pyrene derivative used as sensor for solid materials. Pyrene-based sensors are only used in solution for the determination of domains in complex biological systems, such as biological polymers^[14] and in enzymes.^[15] In these cases, the sensor is designed in order to form electrostatic interactions (presence of a cationic motif) and / or hydrophobic interactions (presence of fluorescent pyrene motif and / or alkyl chains) with the biological system. The cationic motif possess a double function: it brings hydrophilicity to the sensor which becomes water-soluble and allows to create electrostatic interactions with negatively-charged guest. A few examples in the literature show that water-solubility may be brought by the functionalization of the pyrene nucleus with charged polar functions; for instance, pyrene substituted by small dendrimers with multiple carboxylate functions are used as dispersant of single-walled-nanotubes in water.^[16] The neutral phosphonate ester function has not been described before as pyrene substituent in order to increase the hydrophilicity; pyrene substituted with a phosphonic acid group is used anecdotally for the elaboration of 2D supramolecular structure.^[17] Using an established Diels-Alder strategy,^[18] we have synthesized a novel phosphonated fluorescence probe (named CCNPyr) containing the pyrene motif. Our aim is to take advantage of the neutral phosphonate ester

excimer species from pyrene derivatives allows, in solution, the detection of metallic cations by formation of supramolecular assemblies,^[6] the study of hybridization of complex systems such as nucleic acids,^[7] the dynamic investigation of macromolecules such as dendrimers and auto-assembled polymers.^[8] Pyrene incorporated polymer films were prepared with the aim of creating new electronic or optical devices. The spin coating method, using a mixed solution of pyrene / polymer and the “soaking” method, using a pyrene solution adsorbed on a polymer film, are the classical methods for the preparation of pyrene incorporated films. The intensity of photoluminescence of pyrene (or monosubstituted pyrene derivatives) incorporated in films made from polyethylene,^[9] polypropylene,^[10] polystyrene,^[11] polyvinylalcohol^[12], poly(methylmethacrylate)^[13] and sodium polyacrylate^[12] increases with the enhancement of pyrene concentration. The thickness of the film and the pyrene concentration are the principal parameters for the modification of photoluminescence profile.^[9,11] The study of non covalent interactions inside pyrene-incorporated copolymers featuring different domains of polarity is not described in the literature so far; moreover, no example has been previously found describing a pyrene derivative used as sensor for solid materials. Pyrene-based sensors are only used in solution for the determination of domains in complex biological systems, such as biological polymers^[14] and in enzymes.^[15] In these cases, the sensor is designed in order to form electrostatic interactions (presence of a cationic motif) and / or hydrophobic interactions (presence of fluorescent pyrene motif and / or alkyl chains) with the biological system. The cationic motif possess a double function: it brings hydrophilicity to the sensor which becomes water-soluble and allows to create electrostatic interactions with negatively-charged guest. A few examples in the literature show that water-solubility may be brought by the functionalization of the pyrene nucleus with charged polar functions; for instance, pyrene substituted by small dendrimers with multiple carboxylate functions are used as dispersant of single-walled-nanotubes in water.^[16] The neutral phosphonate ester function has not been described before as pyrene substituent in order to increase the hydrophilicity; pyrene substituted with a phosphonic acid group is used anecdotally for the elaboration of 2D supramolecular structure.^[17]

Using an established Diels-Alder strategy,^[18] we have synthesized a novel phosphonated fluorescence probe (named CCNPyr) containing the pyrene motif. Our aim is to take advantage of the neutral phosphonate ester

function to direct the probe into the polar regions of organic materials featuring an alternance of hydrophobic and hydrophilic micro-domains and to demonstrate the efficiency of this new phosphonated probe for the study of materials in the solid state. Accordingly, a complete study of the interactions between our probe (organic phosphonated guest molecule) and a zwitterionic host polymer, made by radicalar cyclo-copolymerisation of *N*-hexyl-*N,N*-diallylamine and maleic acid (named Copo C₆-H, **Figure 1**),^[19] has been performed in the solid state.

A first series of “host-guest” materials Copo C₆-H / CCNPyr was prepared and compared with materials similarly obtained using commercially available pyrene and pyrene derivative as guests. Our objective was to highlight a possible matrix effect of Copo C₆-H due to its supramolecular organisation. The formation of microcavities and particularly the formation of less polar and more rigid microenvironments may enhance the photoluminescence of aromatic organic guest fluorophores, by shielding their excited species towards the quenching and nonradioactive transition that occur in a bulk solution.^[20] Hence, a fluorescence increase could be expected for pyrene incorporated Copo C₆-H materials.

A second series of “host-guest” materials has been prepared from a polar, but non-zwitterionic polymer, *i.e.* polyethyleneglycol (PEG-5000), and CCNPyr. PEG-5000 is a semi-crystalline polymer which presents amorphous domains, noted soft domains, and crystalline domains, noted rigid domains. The fluorescence properties of these materials PEG-5000 / CCNPyr compared to the corresponding Copo C₆-H / CCNPyr allowed to discriminate between a true matrix effect of Copo C₆-H and a “solid solvent” effect (*i.e.* simple dilution effect) on the behaviour of the phosphonated guest molecule (**Figure 2**).

Results and discussion

1. Choice of host and guest species

The host polymer (Copo C₆-H) was previously synthesized by alternating cyclo-copolymerisation of *N,N*-diallyl-*N*-hexylamine and maleic acid in water, with VA086 (4 mol-%) as radicalar initiator.^[19] The material has been characterized by elemental analysis, ¹H and ¹³C NMR, FT-IR, DSC, DLS and viscosimetry.^[19] In the IR spectrum, the observation of C=O

The host polymer (Copo C₆-H) was previously synthesized by alternating cyclo-copolymerisation of *N,N*-diallyl-*N*-hexylamine and maleic acid in water, with VA086 (4 mol-%) as radicalar initiator.^[19] The material has been characterized by elemental analysis, ¹H and ¹³C NMR, FT-IR, DSC, DLS and viscosimetry.^[19] In the IR spectrum, the observation of C=O

1. Choice of host and guest species

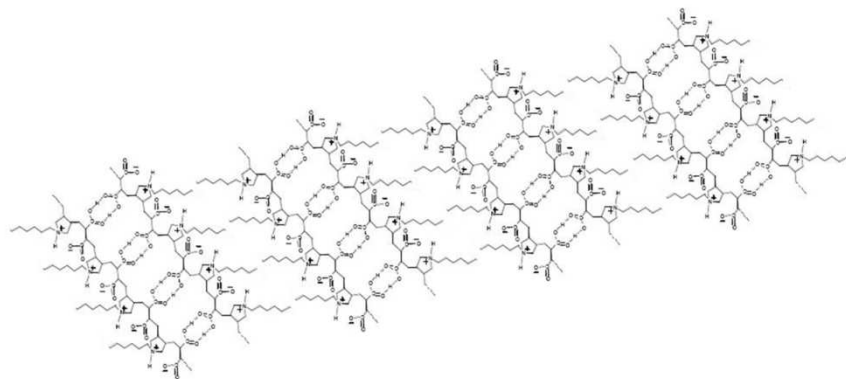
Results and discussion

molecule (**Figure 2**).
effect (*i.e.* simple dilution effect) on the behaviour of the phosphonated guest discriminate between a true matrix effect of Copo C₆-H and a “solid solvent” CCNPyr compared to the corresponding Copo C₆-H / CCNPyr allowed to rigid domains. The fluorescence properties of these materials PEG-5000 / amorphous domains, noted soft domains, and crystalline domains, noted polar, but non-zwitterionic polymer, *i.e.* polyethyleneglycol (PEG-5000), and CCNPyr. PEG-5000 is a semi-crystalline polymer which presents A second series of “host-guest” materials has been prepared from a expected for pyrene incorporated Copo C₆-H materials.
that occur in a bulk solution.^[20] Hence, a fluorescence increase could be their excited species towards the quenching and nonradioactive transition the photoluminescence of aromatic organic guest fluorophores, by shielding the formation of less polar and more rigid microenvironments may enhance supramolecular organisation. The formation of microcavities and particularly objective was to highlight a possible matrix effect of Copo C₆-H due to its commercially available pyrene and pyrene derivative as guests. Our prepared and compared with materials similarly obtained using A first series of “host-guest” materials Copo C₆-H / CCNPyr was has been performed in the solid state.

hexyl-*N,N*-diallylamine and maleic acid (named Copo C₆-H, **Figure 1**),^[19] zwitterionic host polymer, made by radicalar cyclo-copolymerisation of *N*- interactions between our probe (organic phosphonated guest molecule) and a of materials in the solid state. Accordingly, a complete study of the to demonstrate the efficiency of this new phosphonated probe for the study featuring an alternance of hydrophobic and hydrophilic micro-domains and function to direct the probe into the polar regions of organic materials

The [4+2] cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene to *N*-pyrenyl maleimide gives the novel fluorescent probe which features two important substituents (**Figure 2**): 1) the phosphonate moiety for making hydrogen bonds with the host matrix Copo C₆-H and for its good solubility in methanol; 2) the pyrene group for an easy detection by fluorescence spectroscopy and its sensitivity to the environment. Pyrene offers interesting photophysical properties, such as long lifetime of monomer and efficient formation of excimer by π - π stacking. These particular characteristics are used to develop various applications in biophysics, [7b, 21] polymers, [22] micelles [23] and membranes domains. [24] A photophysical study of this group attached or inserted to a material is a good method to provide

Figure 1. Schematic representation of the regular 3D-structure of the Copo C₆-H polymer matrix.



bands at 1717 cm⁻¹ and at 1575 cm⁻¹ proves that the carboxylic acid groups are present in two different forms: half of carboxylic acids is auto-assembled in dimers *via* hydrogen bonds and half as carboxylate groups. Furthermore, the large band at 2560 cm⁻¹ shows the presence of tertiary amine groups as ammonium functions and shows the zwitterionic structure of the polymer (**Figure 1**). From the X-Ray data, a 3D-lamellar arrangement of the amphiphilic macromolecules is proposed as shown in **Figure 1**. This particular structure is characterized by the Bragg distance of 1.93 (± 0.05) nm, calculated from the small angle diffraction line in X-Ray diffractogram (2θ < 10°). Copo C₆-H presents a negligible intrinsic photoluminescence and its organized 3D-arrangement appears suitable to incorporate small guests (organic water-soluble or polar molecules) useful as fluorescent probes.

bands at 1717 cm⁻¹ and at 1575 cm⁻¹ proves that the carboxylic acid groups are present in two different forms: half of carboxylic acids is auto-assembled in dimers *via* hydrogen bonds and half as carboxylate groups. Furthermore, the large band at 2560 cm⁻¹ shows the presence of tertiary amine groups as ammonium functions and shows the zwitterionic structure of the polymer (**Figure 1**). From the X-Ray data, a 3D-lamellar arrangement of the amphiphilic macromolecules is proposed as shown in **Figure 1**. This particular structure is characterized by the Bragg distance of 1.93 (± 0.05) nm, calculated from the small angle diffraction line in X-Ray diffractogram (2θ < 10°). Copo C₆-H presents a negligible intrinsic photoluminescence and its organized 3D-arrangement appears suitable to incorporate small guests (organic water-soluble or polar molecules) useful as fluorescent probes.

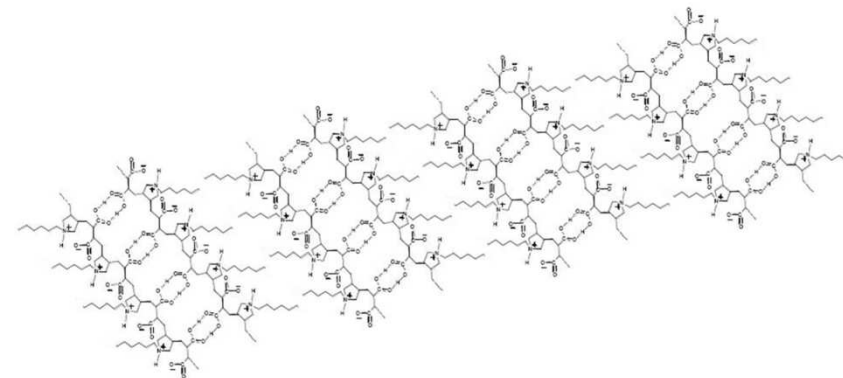


Figure 1. Schematic representation of the regular 3D-structure of the Copo C₆-H polymer matrix.

The [4+2] cycloaddition of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene to *N*-pyrenyl maleimide gives the novel fluorescent probe which features two important substituents (**Figure 2**): 1) the phosphonate moiety for making hydrogen bonds with the host matrix Copo C₆-H and for its good solubility in methanol; 2) the pyrene group for an easy detection by fluorescence spectroscopy and its sensitivity to the environment. Pyrene offers interesting photophysical properties, such as long lifetime of monomer and efficient formation of excimer by π - π stacking. These particular characteristics are used to develop various applications in biophysics, [7b, 21] polymers, [22] micelles [23] and membranes domains. [24] A photophysical study of this group attached or inserted to a material is a good method to provide

information about the polarity of pyrene environment and the type of pyrene aggregation.^[25]

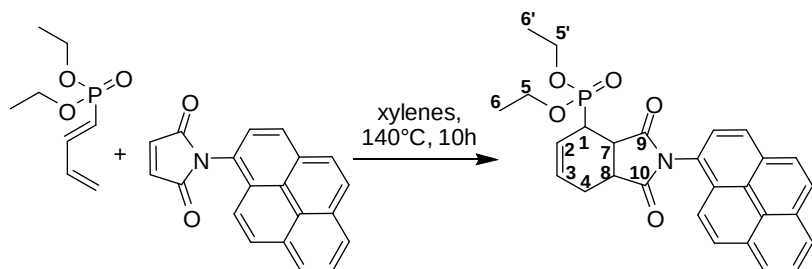


Figure 2. Synthesis of the organic guest molecule (CCNPyr) from diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and *N*-pyrenylmaleimide (NPyMal).

Two reference guests (pyrene: Pyr and *N*-pyrenylmaleimide: NPyMal) were chosen in order to determine the role of the different chemical groups of the probe CCNPyr, particularly the diethyl phosphonate group, in the non covalent interactions with the polymer matrix Copo C₆-H.

2. Photophysical properties of the guest molecule CCNPyr

First photophysical properties of CCNPyr in solution and in solid state are studied and compared to pyrene and substituted pyrene derivative. UV/visible spectra in cyclohexane and acetonitrile present a fine structure with S_0 - S_n transition bands (see Supporting information, **Figure S4**) and show no real influence of the medium. In both cases, the Beer-Lambert law is applicable (see Supporting information, **Figure S6**). The S_0 - S_4 band is not shifted; small bathochromic effects are observed for the S_0 - S_3 and S_0 - S_2 bands. Similar results were reported in the literature for 1-substituted pyrene derivatives.^[26]

The excimer formation is dependent of the pyrene concentration in solution (**Figure 3**). The photoluminescence spectra of CCNPyr are acquired in diluted conditions in order to avoid excimer formation and to record the fine structure of the different bands. Indeed, in the absence of excimer formation (emission at 465 nm), the intensity of a few definite bands is dependent of the solvent polarity.^[5a] The emission spectra in cyclohexane and acetonitrile show peaks at 375 nm (I), 385 nm (III), 394 nm (V) and 415 nm (dimer) corresponding to vibronic modes of the S_1 - S_0 emission for the

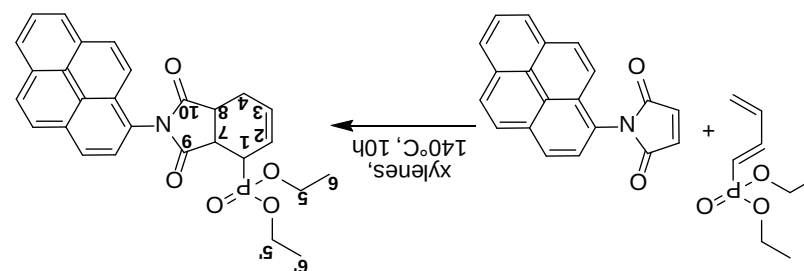
The excimer formation is dependent of the pyrene concentration in solution (**Figure 3**). The photoluminescence spectra of CCNPyr are acquired in diluted conditions in order to avoid excimer formation and to record the fine structure of the different bands. Indeed, in the absence of excimer formation (emission at 465 nm), the intensity of a few definite bands is dependent of the solvent polarity.^[5a] The emission spectra in cyclohexane and acetonitrile show peaks at 375 nm (I), 385 nm (III), 394 nm (V) and 415 nm (dimer) corresponding to vibronic modes of the S_1 - S_0 emission for the

First photophysical properties of CCNPyr in solution and in solid state are studied and compared to pyrene and substituted pyrene derivative. UV/visible spectra in cyclohexane and acetonitrile present a fine structure with S_0 - S_n transition bands (see Supporting information, **Figure S4**) and show no real influence of the medium. In both cases, the Beer-Lambert law is applicable (see Supporting information, **Figure S6**). The S_0 - S_4 band is not shifted; small bathochromic effects are observed for the S_0 - S_3 and S_0 - S_2 bands. Similar results were reported in the literature for 1-substituted pyrene derivatives.^[26]

2. Photophysical properties of the guest molecule CCNPyr

Two reference guests (pyrene: Pyr and *N*-pyrenylmaleimide: NPyMal) were chosen in order to determine the role of the different chemical groups of the probe CCNPyr, particularly the diethyl phosphonate group, in the non covalent interactions with the polymer matrix Copo C₆-H.

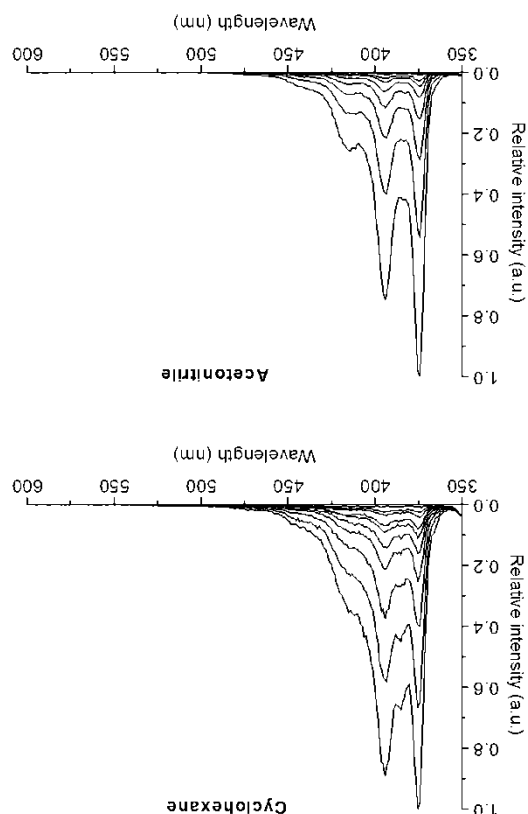
Figure 2. Synthesis of the organic guest molecule (CCNPyr) from diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene and *N*-pyrenylmaleimide (NPyMal).



information about the polarity of pyrene environment and the type of pyrene aggregation.^[25]

The absorption and emission spectra of CCNPyr in the solid state are depicted in Supplementary information, **Figure S7**. The photoluminescence

Figure 3. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 317 nm) of CCNPyr at various concentrations in cyclohexane ([CCNPyr] from $1.26 \cdot 10^{-6}$ M to $1.23 \cdot 10^{-9}$ M) and acetonitrile ([CCNPyr] from $2.21 \cdot 10^{-6}$ M to $2.15 \cdot 10^{-9}$ M).



S_0 - S_2 transition (317 nm) (**Figure 3** and see Supporting information, **Figure S5**). In agreement with literature data, the wavelengths of peaks are unchanged but their relative intensities are modified according to the solvent polarity. Usually, the first vibronic band (I) is dependent of the pyrene environment polarity, contrary to the third (III) and fifth (V) vibronic bands; ^[5a] the I/III and I/V intensity ratios thus correlate with solvent polarity and can be calculated for various concentrations. Here, the I/III and I/V intensity ratios in cyclohexane are respectively 1.49 and 1.15, and in acetonitrile, a more polar solvent, they are respectively 2.31 and 1.34.

S_0 - S_2 transition (317 nm) (**Figure 3** and see Supporting information, **Figure S5**). In agreement with literature data, the wavelengths of peaks are unchanged but their relative intensities are modified according to the solvent polarity. Usually, the first vibronic band (I) is dependent of the pyrene environment polarity, contrary to the third (III) and fifth (V) vibronic bands; ^[5a] the I/III and I/V intensity ratios thus correlate with solvent polarity and can be calculated for various concentrations. Here, the I/III and I/V intensity ratios in cyclohexane are respectively 1.49 and 1.15, and in acetonitrile, a more polar solvent, they are respectively 2.31 and 1.34.

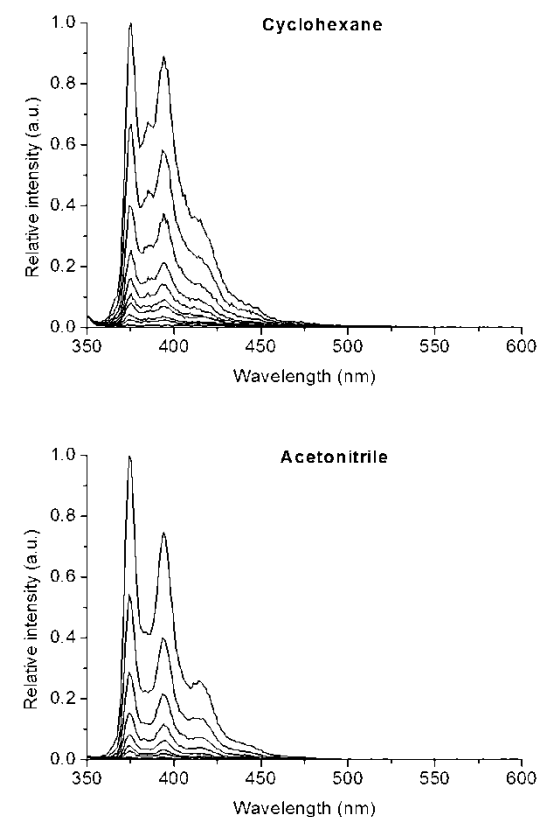


Figure 3. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 317 nm) of CCNPyr at various concentrations in cyclohexane ([CCNPyr] from $1.26 \cdot 10^{-6}$ M to $1.23 \cdot 10^{-9}$ M) and acetonitrile ([CCNPyr] from $2.21 \cdot 10^{-6}$ M to $2.15 \cdot 10^{-9}$ M).

The absorption and emission spectra of CCNPyr in the solid state are depicted in Supplementary information, **Figure S7**. The photoluminescence

spectrum in emission mode is different from the spectrum in solution. The observed large band centered at 460 nm corresponds to the excimer formation. The fine structures of monomer bands are not present in the solid state. The Beer-Lambert law is no more applicable. So it should be difficult to directly compare the peak intensities of “host-guest” materials and guest molecule alone because of their different concentrations in the analyzed samples.

3. Insertion of CCNPyr in Copo C₆-H polymer matrix

A series of “host-guest” materials has been prepared by mixing methanolic solutions of Copo C₆-H and CCNPyr at various concentrations. After one hour stirring under inert atmosphere, the solvent is evaporated to recover powdered solids. X-Ray diffractograms of pure CCNPyr and “host-guest” materials with different CCNPyr loadings are presented in **Figures 4a** and **4b**, respectively. The materials spectra show two zones. The first one corresponding to $2\theta > 10^\circ$ does not feature the fine diffraction lines of the free guest molecule. The second zone corresponding to $2\theta < 10^\circ$ presents one large diffraction line relative to the particular structure of the polymer matrix. The absence of diffraction lines corresponding to the CCNPyr guest for all loadings, even for the highest loading (45 %wt), indicates the real homogeneity of Copo C₆-H / CCNPyr materials and also the non-aggregation of CCNPyr probes in the Copo C₆-H matrix. When the guest concentration increases (0.05, 0.1, 0.25 and 0.5 equiv), the Bragg distance decreases from 1.87 nm to 1.66 nm. The pyrene groups probably interact with the alkyl chains of the polymer, leading to a packing of the 3D-structure.

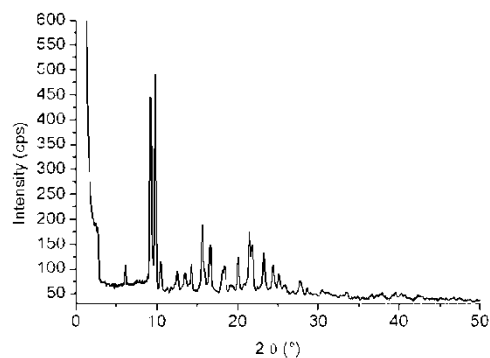
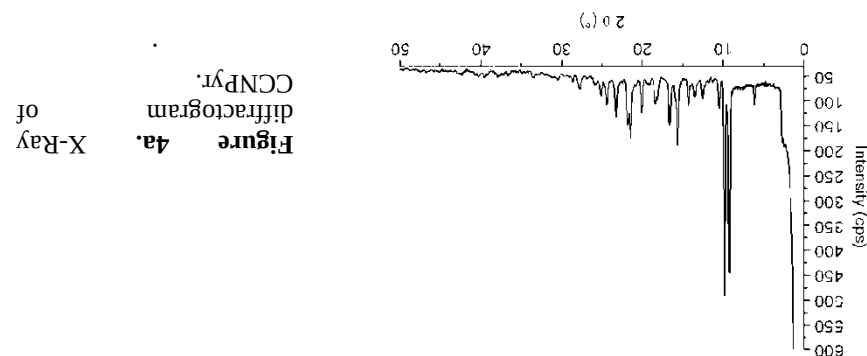


Figure 4a. X-Ray diffractogram of CCNPyr.



A series of “host-guest” materials has been prepared by mixing methanolic solutions of Copo C₆-H and CCNPyr at various concentrations. After one hour stirring under inert atmosphere, the solvent is evaporated to recover powdered solids. X-Ray diffractograms of pure CCNPyr and “host-guest” materials with different CCNPyr loadings are presented in **Figures 4a** and **4b**, respectively. The materials spectra show two zones. The first one corresponding to $2\theta > 10^\circ$ does not feature the fine diffraction lines of the free guest molecule. The second zone corresponding to $2\theta < 10^\circ$ presents one large diffraction line relative to the particular structure of the polymer matrix. The absence of diffraction lines corresponding to the CCNPyr guest for all loadings, even for the highest loading (45 %wt), indicates the real homogeneity of Copo C₆-H / CCNPyr materials and also the non-aggregation of CCNPyr probes in the Copo C₆-H matrix. When the guest concentration increases (0.05, 0.1, 0.25 and 0.5 equiv), the Bragg distance decreases from 1.87 nm to 1.66 nm. The pyrene groups probably interact with the alkyl chains of the polymer, leading to a packing of the 3D-structure.

3. Insertion of CCNPyr in Copo C₆-H polymer matrix

samples. molecule alone because of their different concentrations in the analyzed to directly compare the peak intensities of “host-guest” materials and guest state. The Beer-Lambert law is no more applicable. So it should be difficult formation. The fine structures of monomer bands are not present in the solid observed large band centered at 460 nm corresponds to the excimer spectrum in emission mode is different from the spectrum in solution. The

The « host-guest » materials with different loadings (0.05, 0.1, 0.25 and 0.5 equiv) are further analyzed by IR spectroscopy and compared with pure CCNPyr guest. The major CCNPyr bands ($\nu_{\text{C=O}}$ (s), $\nu_{\text{C=O}}$ (as) and $\nu_{\text{P=O}}$) superimposed with the polymer fingerprint (see Supporting information, **Figure S9a**). However the shift of the phosphoryl band is well visible in the “host-guest” materials IR spectra (**Figure 5**) by comparison with the IR spectrum of CCNPyr ($\nu_{\text{P=O}}$ at 1245.2 cm^{-1}). Copo C₆-H / CCNPyr of 0.1 equiv loading shows the P=O band at $\nu = 1222.5 \text{ cm}^{-1}$ ($\Delta\nu_{\text{P=O}} = -22.7 \text{ cm}^{-1}$); for 0.25 and 0.5 equiv loadings, $\nu_{\text{P=O}}$ is observed at 1223.0 cm^{-1} ($\Delta\nu_{\text{P=O}} = -22.2 \text{ cm}^{-1}$). These shifts suggest that the phosphoryl group interacts *via* hydrogen bonds with carboxylic groups and / or ammonium groups of the polymer matrix. Our P=O shifts are close to the literature value ($\Delta\nu_{\text{P=O}} = -26 \text{ cm}^{-1}$) described in the case of diethyl phosphonate motifs involved in hydrogen bonds.^[27] Only one carbonyl band is observed in the IR spectrum; $\nu_{\text{C=O}}$ COOH (host) and $\nu_{\text{C=O}}$ imide (guest) bands being superimposed, no conclusion could be clearly drawn regarding the non covalent interactions between carbonyl groups and hydrogen bonding donor / acceptor groups.

Figure 4b. X-Ray diffractograms of “host-guest” materials Copo C₆-H / CCNPyr. For sake of clarity, the diffractogram with a CCNPyr loading of 0.5 equiv was shifted of + 50 cps. X-Ray diffractograms of other loadings are presented in Supporting information, **Figure S8**.

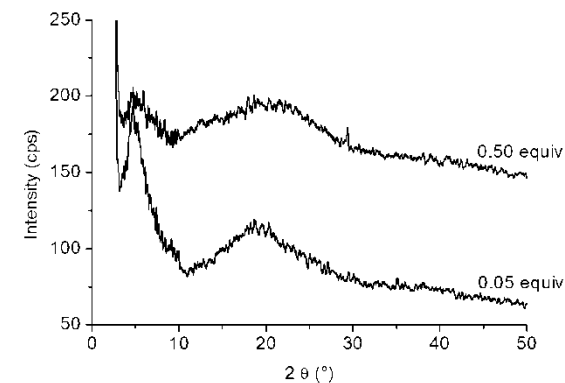
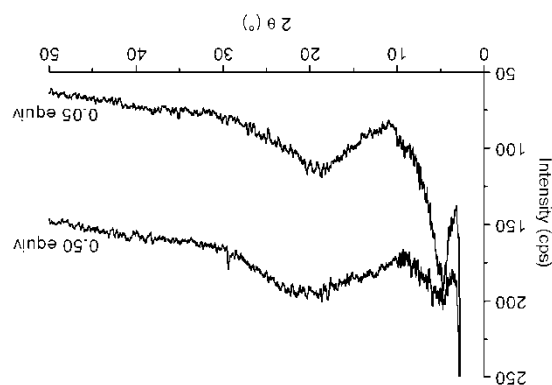


Figure 4b. X-Ray diffractograms of “host-guest” materials Copo C₆-H / CCNPyr. For sake of clarity, the diffractogram with a CCNPyr loading of 0.5 equiv was shifted of + 50 cps. X-Ray diffractograms of other loadings are presented in Supporting information, **Figure S8**.

The « host-guest » materials with different loadings (0.05, 0.1, 0.25 and 0.5 equiv) are further analyzed by IR spectroscopy and compared with pure CCNPyr guest. The major CCNPyr bands ($\nu_{\text{C=O}}$ (s), $\nu_{\text{C=O}}$ (as) and $\nu_{\text{P=O}}$) superimposed with the polymer fingerprint (see Supporting information, **Figure S9a**). However the shift of the phosphoryl band is well visible in the “host-guest” materials IR spectra (**Figure 5**) by comparison with the IR spectrum of CCNPyr ($\nu_{\text{P=O}}$ at 1245.2 cm^{-1}). Copo C₆-H / CCNPyr of 0.1 equiv loading shows the P=O band at $\nu = 1222.5 \text{ cm}^{-1}$ ($\Delta\nu_{\text{P=O}} = -22.7 \text{ cm}^{-1}$); for 0.25 and 0.5 equiv loadings, $\nu_{\text{P=O}}$ is observed at 1223.0 cm^{-1} ($\Delta\nu_{\text{P=O}} = -22.2 \text{ cm}^{-1}$). These shifts suggest that the phosphoryl group interacts *via* hydrogen bonds with carboxylic groups and / or ammonium groups of the polymer matrix. Our P=O shifts are close to the literature value ($\Delta\nu_{\text{P=O}} = -26 \text{ cm}^{-1}$) described in the case of diethyl phosphonate motifs involved in hydrogen bonds.^[27] Only one carbonyl band is observed in the IR spectrum; $\nu_{\text{C=O}}$ COOH (host) and $\nu_{\text{C=O}}$ imide (guest) bands being superimposed, no conclusion could be clearly drawn regarding the non covalent interactions between carbonyl groups and hydrogen bonding donor / acceptor groups.

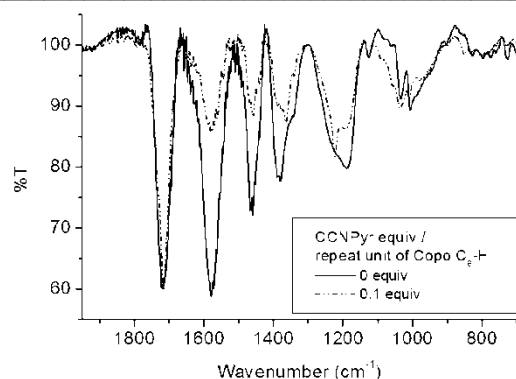


Figure 5. Selected IR spectra of «host-guest» materials Copo C₆-H / CCNPyr. IR spectra of other loadings are presented in Supporting information, **Figure S9b**.

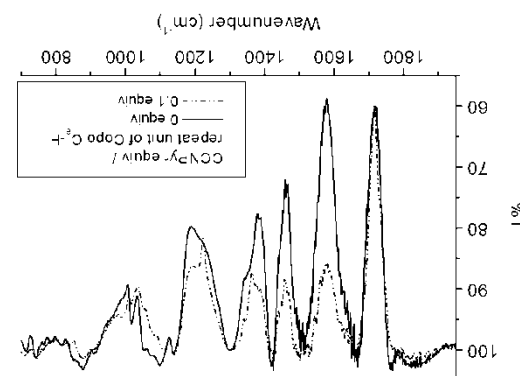
Next the photophysical properties of the “host-guest” materials have been recorded. The absence of excimer band and the presence of monomer and dimer bands are observed (**Figure 6**). The photoluminescence profile of CCNPyr in the solid state is modified by the change of environment according to the Ham effect.^[28] The wavelengths of resolved vibronic bands are constant but their intensities are modified. The I/III and I/V intensity ratios are respectively equal to 0.58 and 0.22. These ratios are inferior to the ones obtained in cyclohexane solution, suggesting that the guest molecules remain into an apolar environment. The analysis of emission spectra of “host-guest” materials seems to confirm the X-Ray diffractogram results. The pyrene bands intensity increases with the diminution of the insertion ratio of guest molecule. Indeed, the pyrene photoluminescence may be quenched in the case of high CCNPyr concentration.

After redissolution of the materials in CDCl₃ for NMR analysis, no ³¹P NMR shift was visible, suggesting that the phosphonate group is not involved in polar interactions with the charged groups of the host matrix in the solution state (see Supporting information, **Figure S10**).

After redissolution of the materials in CDCl₃ for NMR analysis, no ³¹P NMR shift was visible, suggesting that the phosphonate group is not involved in polar interactions with the charged groups of the host matrix in the solution state (see Supporting information, **Figure S10**).

Next the photophysical properties of the “host-guest” materials have been recorded. The absence of excimer band and the presence of monomer and dimer bands are observed (**Figure 6**). The photoluminescence profile of CCNPyr in the solid state is modified by the change of environment according to the Ham effect.^[28] The wavelengths of resolved vibronic bands are constant but their intensities are modified. The I/III and I/V intensity ratios are respectively equal to 0.58 and 0.22. These ratios are inferior to the ones obtained in cyclohexane solution, suggesting that the guest molecules remain into an apolar environment. The analysis of emission spectra of “host-guest” materials seems to confirm the X-Ray diffractogram results. The pyrene bands intensity increases with the diminution of the insertion ratio of guest molecule. Indeed, the pyrene photoluminescence may be quenched in the case of high CCNPyr concentration.

Figure 5. Selected IR spectra of «host-guest» materials Copo C₆-H / CCNPyr. IR spectra of other loadings are presented in Supporting information, **Figure S9b**.



Copo C₆-H / Pyr “host-guest” materials have been prepared as above with 0.05, 0.1, 0.12, 0.25 and 0.5 equiv of pyrene. X-Ray diffractograms of these materials with different loading are presented in Supporting information (Figure S13). We have recorded two different types of diffractograms (Figure 7), depending on the pyrene loading, which correspond to two different types of behaviour for pyrene insertion. In the case of low loading (less than 0.25 equiv), the diffraction line relative to the polymer matrix is only present suggesting the real insertion of pyrene guest inside the polymer matrix. At higher pyrene loading (more than 0.25 equiv), multiple sharp lines due to the pyrene guest appear in addition of the typical polymer fingerprint (Figure 7); these diffractograms reveal a dilution of pyrene guest inside the polymer matrix with some pyrene aggregation, in contrast of the CCNPyr guest. The Bragg distance remains almost constant (1.74 ± 0.06 nm) upon increase of pyrene loading. The insertion of planar pyrene molecules does not really modify the 3D structure of the matrix.

4. Insertion of pyrene (Pyr) in Copo C₆-H polymer matrix

Figure 6. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 317 nm) of “host-guest” materials Copo C₆-H / CCNPyr in the solid state.

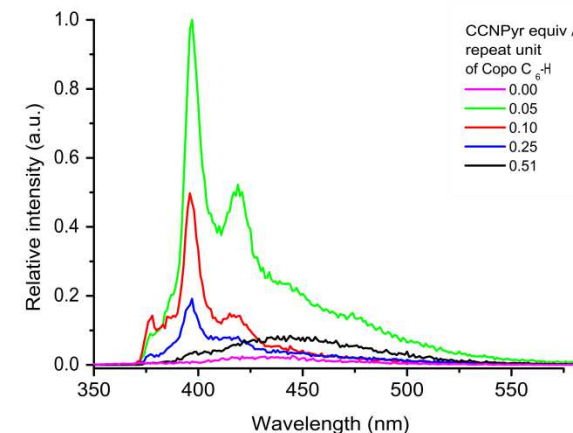
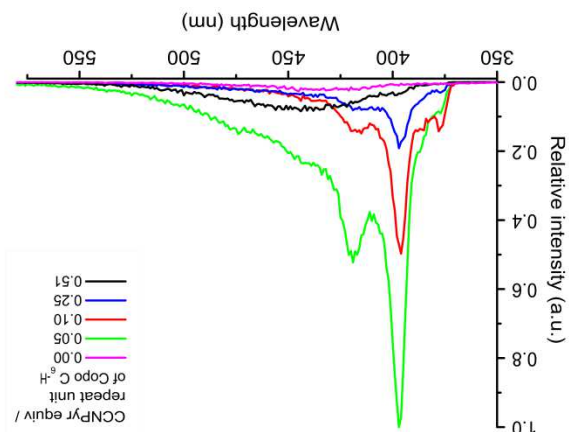


Figure 6. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 317 nm) of “host-guest” materials Copo C₆-H / CCNPyr in the solid state.

4. Insertion of pyrene (Pyr) in Copo C₆-H polymer matrix

Copo C₆-H / Pyr “host-guest” materials have been prepared as above with 0.05, 0.1, 0.12, 0.25 and 0.5 equiv of pyrene. X-Ray diffractograms of these materials with different loading are presented in Supporting information (Figure S13). We have recorded two different types of diffractograms (Figure 7), depending on the pyrene loading, which correspond to two different types of behaviour for pyrene insertion. In the case of low loading (less than 0.25 equiv), the diffraction line relative to the polymer matrix is only present suggesting the real insertion of pyrene guest inside the polymer matrix. At higher pyrene loading (more than 0.25 equiv), multiple sharp lines due to the pyrene guest appear in addition of the typical polymer fingerprint (Figure 7); these diffractograms reveal a dilution of pyrene guest inside the polymer matrix with some pyrene aggregation, in contrast of the CCNPyr guest. The Bragg distance remains almost constant (1.74 ± 0.06 nm) upon increase of pyrene loading. The insertion of planar pyrene molecules does not really modify the 3D structure of the matrix.

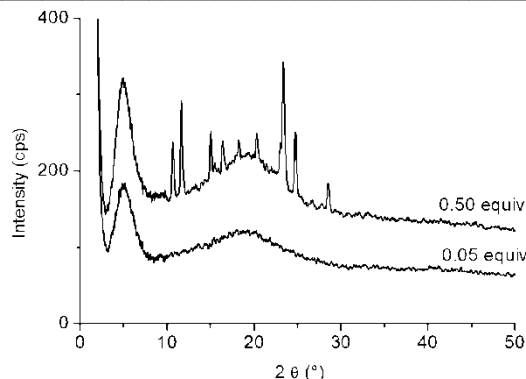


Figure 7. Selected X-Ray diffractograms of «host-guest» materials Copo C₆-H / Pyr. X-Ray diffractograms of other loadings are presented in Supplementary information, **Figure S13**.

The infrared spectrum of pyrene (see Supporting information, **Figure S14a**) presents multiple fine bands attributed to C-C stretching vibrations (ν_{C-C}) and to C-H deformation vibration (δ_{C-H}), in plane (ip) and out of plane (oop). IR spectra of Copo C₆-H / Pyr materials reveal a shift of the δ_{C-H} ip and δ_{C-H} oop pyrene bands for the less inserted materials (loading < 0.25 equiv) while the frequency of the carbonyl bands of the matrix remains unchanged (**Tables 1a** and **1b** and see Supporting information, **Figure S14b**). The shifts of the C-H pyrene bands can be attributed to van der Waals interactions between the aromatic guest and the alkyl chain of the matrix.

Table 1a. IR data for the δ_{C-H} ip bands for pyrene and Copo C₆-H / Pyr materials.

		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$
Pyrene (guest)		1239	/	1182	/
Materials	0.05	1224	-15	1188	+6
(Pyr equiv)	0.1	1224	-15	1185	+3
	0.12	/	/	1186	+4
	0.25	1241	+2	1184	+2
	0.51	1240	+1 [a]	1183	+1 [a]

[a] Not significant shift (Resolution = 0.8 cm⁻¹).

		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$
Pyrene (guest)		1239	/	1182	/
Materials	0.05	1224	-15	1188	+6
(Pyr equiv)	0.1	1224	-15	1185	+3
	0.12	/	/	1186	+4
	0.25	1241	+2	1184	+2
	0.51	1240	+1 [a]	1183	+1 [a]

Table 1a. IR data for the δ_{C-H} ip bands for pyrene and Copo C₆-H / Pyr materials.

The infrared spectrum of pyrene (see Supporting information, **Figure S14a**) presents multiple fine bands attributed to C-C stretching vibrations (ν_{C-C}) and to C-H deformation vibration (δ_{C-H}), in plane (ip) and out of plane (oop). IR spectra of Copo C₆-H / Pyr materials reveal a shift of the δ_{C-H} ip and δ_{C-H} oop pyrene bands for the less inserted materials (loading < 0.25 equiv) while the frequency of the carbonyl bands of the matrix remains unchanged (**Tables 1a** and **1b** and see Supporting information, **Figure S14b**). The shifts of the C-H pyrene bands can be attributed to van der Waals interactions between the aromatic guest and the alkyl chain of the matrix.

Figure 7. Selected X-Ray diffractograms of «host-guest» materials Copo C₆-H / Pyr. X-Ray diffractograms of other loadings are presented in Supplementary information, **Figure S13**.

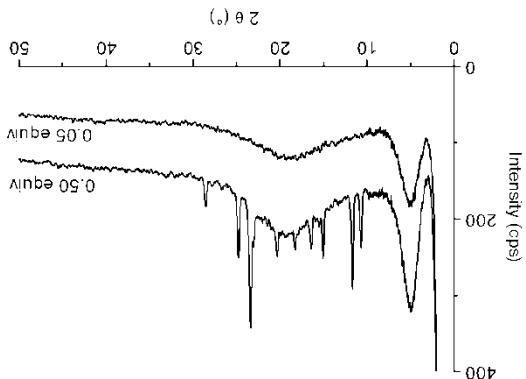


Table 1b. IR data for the δ_{C-H} oop bands for pyrene and Copo C₆-H / Pyr materials.

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$
Pyrene (guest)		839	/	748	/	707	/
Materials	0.05	851	+12	757	+9	715	+8
(Pyr equiv)	0.1	851	+12	757	+9	715	+8
	0.12	851	+12	757	+9	715	+8
	0.25	846	+7	752	+4	712	+5
	0.51	839	0	749	+1 ^[a]	709	+2

The emission spectrum of pyrene shows only one excimer band in the solid state, such as observed for CCNPyr. After insertion into Copo C₆-H matrix, the intensity of pyrene monomer bands decreases with the enhancement of pyrene loading (**Figure 8** and see Supporting information, **Figure S15**), as observed for the Copo C₆-H / CCNPyr materials (**Figure 6**) but this effect is more important for Copo C₆-H / Pyr than for Copo C₆-H / CCNPyr materials of the same loading. For example, materials with 0.25 equiv of guests show a small contribution of excimer band, in addition to the major contribution of monomer bands, in the case of Copo C₆-H / CCNPyr and only excimer band for Copo C₆-H / Pyr. We conclude that for high loadings, guest aggregates are more easily formed for Pyr than for CCNPyr, causing a more efficient quenching of the monomer emission band in the Copo C₆-H / Pyr compared to Copo C₆-H / CCNPyr, as a result of excimer species formation by π - π stacking between two pyrene moieties. This is consistent with the X-Ray diffraction data showing a pyrene separate phase into Copo C₆-H / Pyr materials with loadings above 0.25 equiv. The evolution of intensity of pyrene monomer bands of Copo C₆-H / Pyr materials, in function of pyrene loading, appears different from that of pyrene incorporated films made from polyethylene (PE) or polystyrene (PS), which present a “perfect solution” behavior.^[9, 11a]

Table 1b. IR data for the δ_{C-H} oop bands for pyrene and Copo C₆-H / Pyr materials.

		$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$	$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\bar{\nu}$
Pyrene (guest)		839	/	748	/	707	/
Materials	0.05	851	+12	757	+9	715	+8
(Pyr equiv)	0.1	851	+12	757	+9	715	+8
	0.12	851	+12	757	+9	715	+8
	0.25	846	+7	752	+4	712	+5
	0.51	839	0	749	+1 ^[a]	709	+2

The emission spectrum of pyrene shows only one excimer band in the solid state, such as observed for CCNPyr. After insertion into Copo C₆-H matrix, the intensity of pyrene monomer bands decreases with the enhancement of pyrene loading (**Figure 8** and see Supporting information, **Figure S15**), as observed for the Copo C₆-H / CCNPyr materials (**Figure 6**) but this effect is more important for Copo C₆-H / Pyr than for Copo C₆-H / CCNPyr materials of the same loading. For example, materials with 0.25 equiv of guests show a small contribution of excimer band, in addition to the major contribution of monomer bands, in the case of Copo C₆-H / CCNPyr and only excimer band for Copo C₆-H / Pyr. We conclude that for high loadings, guest aggregates are more easily formed for Pyr than for CCNPyr, causing a more efficient quenching of the monomer emission band in the Copo C₆-H / Pyr compared to Copo C₆-H / CCNPyr, as a result of excimer species formation by π - π stacking between two pyrene moieties. This is consistent with the X-Ray diffraction data showing a pyrene separate phase into Copo C₆-H / Pyr materials with loadings above 0.25 equiv. The evolution of intensity of pyrene monomer bands of Copo C₆-H / Pyr materials, in function of pyrene loading, appears different from that of pyrene incorporated films made from polyethylene (PE) or polystyrene (PS), which present a “perfect solution” behavior.^[9, 11a]

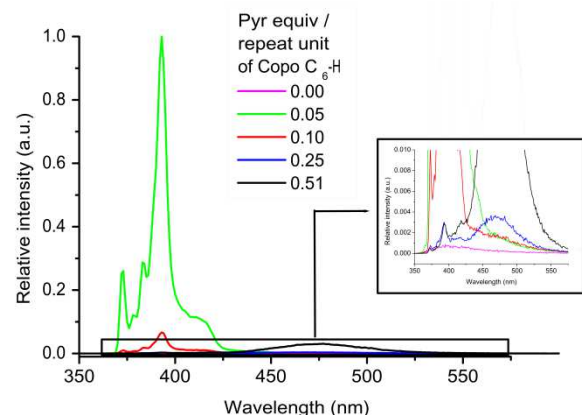


Figure 8. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 338 nm) of “host-guest” materials Copo C₆-H / Pyr in the solid state.

By comparison with CCNPyr, the pyrene spectrum presents in emission mode a fine structure with a well defined band at 379 nm (band II). This band is not affected by the polarity of the environment, like the third (III) and fifth (V) vibronic bands and contrary to the first band (I). The I/II, I/III and I/V intensity ratios for the Copo C₆-H / Pyr materials, with a pyrene loading inferior to 0.25 equiv, are respectively equal to 1.55, 0.81 and 0.25. Considering the corresponding ratios reported in the literature for pyrene solutions,^[5a] we can conclude than pyrene as “guest” in the Copo C₆-H matrix belongs to a hydrophobic environment (see Supplementary information, **Figure S13**). This result is in good agreement with the IR data (**Tables 1a** and **1b**). The comparison with the known pyrene incorporated films was not possible due to the presence of excimer bands in the published emission spectra.^[9,11]

5. Insertion of *N*-pyrenylmaleimide (NPyrMal) in Copo C₆-H polymer matrix

A second series of “host-guest” reference materials is similarly prepared from Copo C₆-H and *N*-pyrenylmaleimide (see structure in **Figure 2**) with a view of detecting the possible role of carbonyl functions in the non covalent interactions.

The X-Ray diffractograms of pure *N*-pyrenylmaleimide and “host-guest” materials with different loading are presented in Supporting

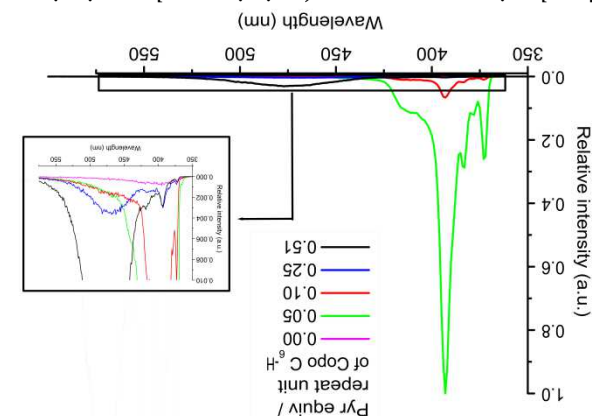
A second series of “host-guest” reference materials is similarly prepared from Copo C₆-H and *N*-pyrenylmaleimide (see structure in **Figure 2**) with a view of detecting the possible role of carbonyl functions in the non covalent interactions.

The X-Ray diffractograms of pure *N*-pyrenylmaleimide and “host-guest” materials with different loading are presented in Supporting

5. Insertion of *N*-pyrenylmaleimide (NPyrMal) in Copo C₆-H polymer matrix

By comparison with CCNPyr, the pyrene spectrum presents in emission mode a fine structure with a well defined band at 379 nm (band II). This band is not affected by the polarity of the environment, like the third (III) and fifth (V) vibronic bands and contrary to the first band (I). The I/II, I/III and I/V intensity ratios for the Copo C₆-H / Pyr materials, with a pyrene loading inferior to 0.25 equiv, are respectively equal to 1.55, 0.81 and 0.25. Considering the corresponding ratios reported in the literature for pyrene solutions,^[5a] we can conclude than pyrene as “guest” in the Copo C₆-H matrix belongs to a hydrophobic environment (see Supplementary information, **Figure S13**). This result is in good agreement with the IR data (**Tables 1a** and **1b**). The comparison with the known pyrene incorporated films was not possible due to the presence of excimer bands in the published emission spectra.^[9,11]

Figure 8. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 338 nm) of “host-guest” materials Copo C₆-H / Pyr in the solid state.



information (**Figures S17 and S18**). The results are very comparable to Copo C₆-H / Pyr materials: for a loading superior to 0.25 equiv of NPyrMal, a separate phase of “guest” appears in the “hybrid” sample; at low loading, real insertion of NPyrMal occurs. Since the first diffraction line of NPyrMal ($2\theta = 4.4^\circ$) is superimposed with the typical polymer matrix line, no conclusions could be clearly drawn regarding the variation of the Bragg distance. However, for NPyrMal loading inferior to 0.25 equiv, it seems that the Bragg distance increases (from 1.70 nm to 1.89 nm) with the NPyrMal concentration. This behaviour different from CCNPyr suggests a different localisation of NPyrMal into the Copo C₆-H matrix.

In the IR spectra of materials with high loading, a small shift for the $\nu_{C=O}$ band of COOH (host) compared with Copo C₆-H is observed (**Table 2a**). For materials with low loading, a very small shift of the $\nu_{C=O}$ band of imide (guest) compared with NPyrMal is visible (**Table 2b** and see Supporting information, **Figure S19**). The large ν_{R3NH+} band is not shifted at all (a shift of this band is not always visible in the case of involvement into hydrogen bonds).^[29] In the literature, a negative shift has been observed for carboxylic acids (under the dimer form) interacting with pyridine groups *via* hydrogen bonds.^[30] Various shifts have been noted for the carbonyl band of imide functions in interaction with different H-bond donor groups.^[31] Our IR results are compatible with the formation of hydrogen bonds between imide carbonyl of the guest and carboxylic acid (dimer) and / or ammonium group of the host.

Table 2a. IR data for the $\nu_{C=O(s)}$ band of carboxylic acid of the host for the Copo C₆-H / and Copo C₆-H / NPyrMal materials.

$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\tilde{\nu}$
Copo C ₆ -H (host)	1717 /
Materials	0.05 1714 -3
(NPyrMal equiv)	0.08 1714 -3
	0.1 1712 -5
	0.25 1712 -5
	0.50 1712 -5

information (**Figures S17 and S18**). The results are very comparable to Copo C₆-H / Pyr materials: for a loading superior to 0.25 equiv of NPyrMal, a separate phase of “guest” appears in the “hybrid” sample; at low loading, real insertion of NPyrMal occurs. Since the first diffraction line of NPyrMal ($2\theta = 4.4^\circ$) is superimposed with the typical polymer matrix line, no conclusions could be clearly drawn regarding the variation of the Bragg distance. However, for NPyrMal loading inferior to 0.25 equiv, it seems that the Bragg distance increases (from 1.70 nm to 1.89 nm) with the NPyrMal concentration. This behaviour different from CCNPyr suggests a different localisation of NPyrMal into the Copo C₆-H matrix.

In the IR spectra of materials with high loading, a small shift for the $\nu_{C=O}$ band of COOH (host) compared with Copo C₆-H is observed (**Table 2a**). For materials with low loading, a very small shift of the $\nu_{C=O}$ band of imide (guest) compared with NPyrMal is visible (**Table 2b** and see Supporting information, **Figure S19**). The large ν_{R3NH+} band is not shifted at all (a shift of this band is not always visible in the case of involvement into hydrogen bonds).^[29] In the literature, a negative shift has been observed for carboxylic acids (under the dimer form) interacting with pyridine groups *via* hydrogen bonds.^[30] Various shifts have been noted for the carbonyl band of imide functions in interaction with different H-bond donor groups.^[31] Our IR results are compatible with the formation of hydrogen bonds between imide carbonyl of the guest and carboxylic acid (dimer) and / or ammonium group of the host.

Table 2a. IR data for the $\nu_{C=O(s)}$ band of carboxylic acid of the host for the Copo C₆-H / and Copo C₆-H / NPyrMal materials.

$\tilde{\nu}$ (cm ⁻¹)	$\Delta\tilde{\nu}$
Copo C ₆ -H (host)	1717 /
Materials	0.05 1714 -3
(NPyrMal equiv)	0.08 1714 -3
	0.1 1712 -5
	0.25 1712 -5
	0.50 1712 -5

entries 3 and 5). It seems that the carbonyl groups of NPyrMal act as anchoring functions for placing the guest molecules in the hydrophilic domain of Copo C₆-H polymer matrix.

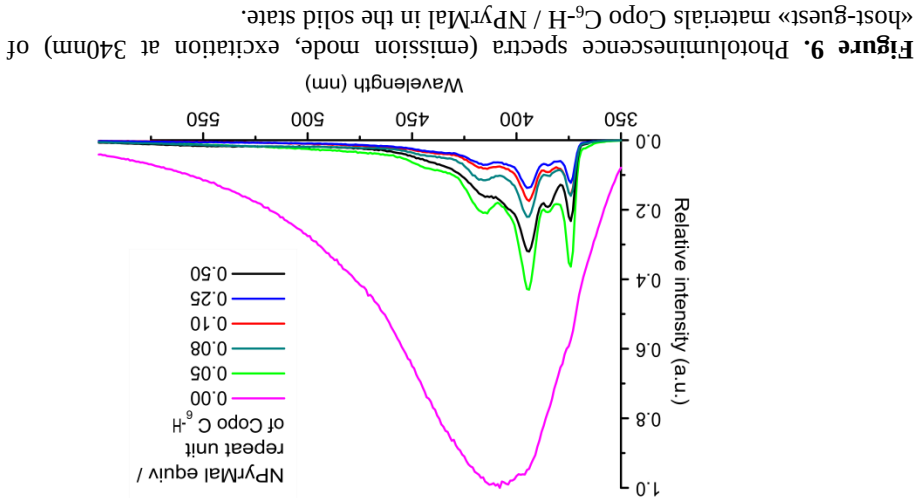


Table 3. Intensity ratios of pyrene bands in photoluminescence spectra.

Entry	Material	I / II	I / III	I / V
1	CCNPyr in cyclohexane	/	1.49	1.15
2	CCNPyr in acetonitrile	/	2.31	1.34
3	Copo C ₆ -H / CCNPyr	/	0.58	0.22
4	Copo C ₆ -H / Pyr (≤ 0.25 equiv)	1.55	0.81	0.25
5	Copo C ₆ -H / NPyrMal (≤ 0.25 equiv)	/	1.69	0.85

6. Insertion of CCNPyr in polyethylene glycol (PEG-5000)

All the experimental results collected with the Copo C₆-H / CCNPyr materials (see section 3) strongly suggest a particular matrix effect on the guest properties, instead of a simple dilution effect. As final control experiment, we have similarly prepared and analyzed PEG-5000 / CCNPyr

entries 3 and 5). It seems that the carbonyl groups of NPyrMal act as anchoring functions for placing the guest molecules in the hydrophilic domain of Copo C₆-H polymer matrix.

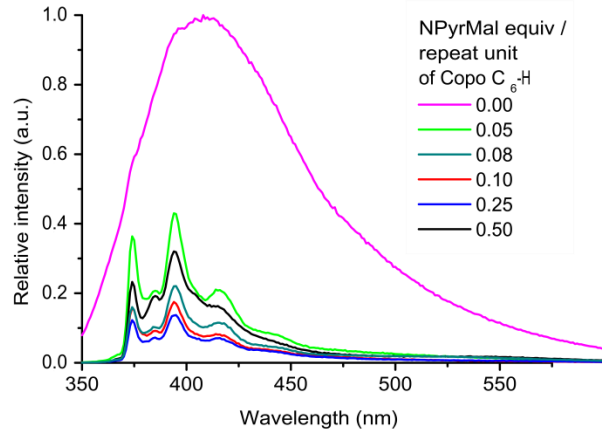


Figure 9. Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 340nm) of «host-guest» materials Copo C₆-H / NPyrMal in the solid state.

Table 3. Intensity ratios of pyrene bands in photoluminescence spectra.

Entry	Material	I / II	I / III	I / V
1	CCNPyr in cyclohexane	/	1.49	1.15
2	CCNPyr in acetonitrile	/	2.31	1.34
3	Copo C ₆ -H / CCNPyr	/	0.58	0.22
4	Copo C ₆ -H / Pyr (≤ 0.25 equiv)	1.55	0.81	0.25
5	Copo C ₆ -H / NPyrMal (≤ 0.25 equiv)	/	1.69	0.85

6. Insertion of CCNPyr in polyethylene glycol (PEG-5000)

All the experimental results collected with the Copo C₆-H / CCNPyr materials (see section 3) strongly suggest a particular matrix effect on the guest properties, instead of a simple dilution effect. As final control experiment, we have similarly prepared and analyzed PEG-5000 / CCNPyr

materials. In the X-Ray diffractograms (see Supporting information, **Figure S20**), the sharp lines relative to the guest molecule (CCNPyr) are present for all the tested loadings. The polymer diffractogram presents two major lines ($2\theta = 19.2^\circ$, $d = 0.46$ nm and $2\theta = 23.4^\circ$, $d = 0.38$ nm), which are conserved in the PEG-5000 / CCNPyr materials.

The CCNPyr photoluminescence increases with the decrease of its insertion concentration, as observed with the Copo C₆-H matrix. However, an important excimer peak is always present, even for the lowest loadings (**Figure 10**). The occurrence of excimers is probably due to a privileged distribution of guest molecules in amorphous regions of PEG-5000 such as observed for Pyr-PE, ^[9] and proposed for Pyr-PMMA ^[13] and Pyr-PS films. ^[11] The excimer formation suggests a parallel arrangement of pyrene molecules with a large overlap.

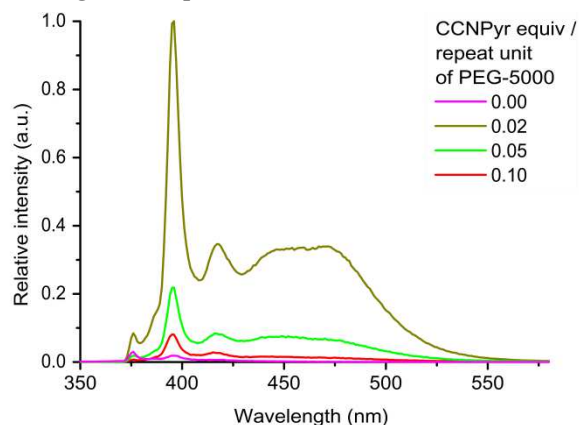
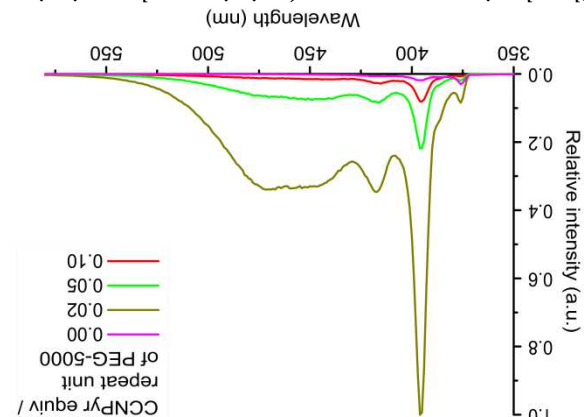


Figure. 10 Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 317 nm) of PEG 5000/CCNPyr in solid state.

The emission intensities of Copo C₆-H / CCNPyr materials are higher than the ones of PEG-5000 / CCNPyr with the same insertion ratios (**Figure 11**). As an example, for a loading of 0.05 equiv, the emission of Copo C₆-H / CCNPyr is 40 times higher than PEG-5000 / CCNPyr. This observation confirms that the guest molecule is regularly dispersed into the Copo C₆-H matrix without formation of aggregates, while in PEG-5000 matrix CCNPyr is heterogeneously located in soft domains, giving luminescence quenching under light excitation. Luminescence enhancement resulting from less polar and more rigid microenvironments has been notably described in the

The emission intensities of Copo C₆-H / CCNPyr materials are higher than the ones of PEG-5000 / CCNPyr with the same insertion ratios (**Figure 11**). As an example, for a loading of 0.05 equiv, the emission of Copo C₆-H / CCNPyr is 40 times higher than PEG-5000 / CCNPyr. This observation confirms that the guest molecule is regularly dispersed into the Copo C₆-H matrix without formation of aggregates, while in PEG-5000 matrix CCNPyr is heterogeneously located in soft domains, giving luminescence quenching under light excitation. Luminescence enhancement resulting from less polar and more rigid microenvironments has been notably described in the

Figure. 10 Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 317 nm) of PEG 5000/CCNPyr in solid state.



The CCNPyr photoluminescence increases with the decrease of its insertion concentration, as observed with the Copo C₆-H matrix. However, an important excimer peak is always present, even for the lowest loadings (**Figure 10**). The occurrence of excimers is probably due to a privileged distribution of guest molecules in amorphous regions of PEG-5000 such as observed for Pyr-PE, ^[9] and proposed for Pyr-PMMA ^[13] and Pyr-PS films. ^[11] The excimer formation suggests a parallel arrangement of pyrene molecules with a large overlap.

in the PEG-5000 / CCNPyr materials. ($2\theta = 19.2^\circ$, $d = 0.46$ nm and $2\theta = 23.4^\circ$, $d = 0.38$ nm), which are conserved all the tested loadings. The polymer diffractogram presents two major lines (**S20**), the sharp lines relative to the guest molecule (CCNPyr) are present for materials. In the X-Ray diffractograms (see Supporting information, **Figure**

literature for aromatic guests inserted into cyclodextrine and calixarene cavities. [20, 35]

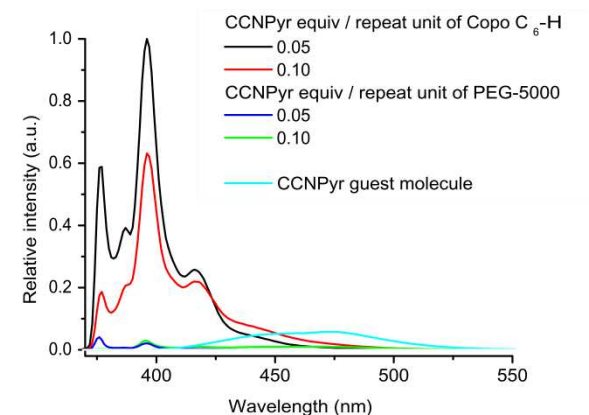


Figure. 11 Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 317 nm) of Copo C₆-H / CCNPyr and PEG 5000 / CCNPyr in solid state.

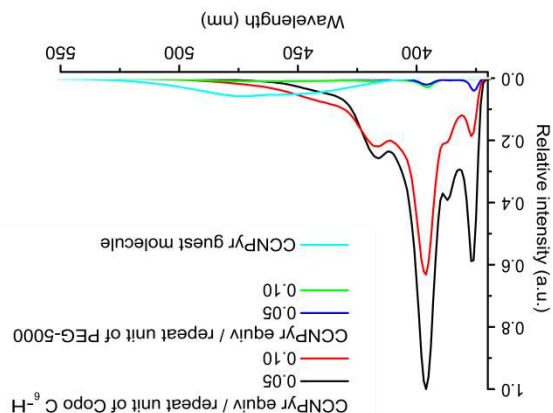
Conclusions

Pyrene derivatives are known as useful fluorescence probes for monitoring the polarity of materials. In this article, we have disclosed a novel pyrene-containing probe (CCNPyr) having a diethyl phosphonate group and illustrated the use of this probe for the elaboration of “host-guest” materials with a 3D-structured amphiphilic copolymer (Copo C₆-H). CCNPyr can be readily inserted into Copo C₆-H to give homogeneous materials with a good dispersion of the guest molecules for a range of loadings from 0.05 to 0.5 equiv. From XRD data, the particular 3D-structure of the host copolymer is maintained in the materials, with however a small but significant diminution of the characteristic Bragg distance. The involvement of the phosphonate groups into H-bonds with the polar domain of the host is evidenced by IR analysis showing a characteristic $\Delta\nu_{\text{P=O}}$ of about -22.5 cm^{-1} for all loadings. In the photoluminescence spectra, the absence of pyrene excimer bands proves the regular dispersion of CCNPyr without aggregate formation. The intensity ratios of bands I and III, and I and V, are respectively of 0.58 and 0.22, strongly suggesting the pyrene localization into a non-polar environment, *i.e.* the alkyl chains domain of Copo C₆-H. Our vision is that the phosphonate function of CCNPyr behaves as a powerful anchorage motif targeting the H-bond donors (carboxylic acids

Pyrene derivatives are known as useful fluorescence probes for monitoring the polarity of materials. In this article, we have disclosed a novel pyrene-containing probe (CCNPyr) having a diethyl phosphonate group and illustrated the use of this probe for the elaboration of “host-guest” materials with a 3D-structured amphiphilic copolymer (Copo C₆-H). CCNPyr can be readily inserted into Copo C₆-H to give homogeneous materials with a good dispersion of the guest molecules for a range of loadings from 0.05 to 0.5 equiv. From XRD data, the particular 3D-structure of the host copolymer is maintained in the materials, with however a small but significant diminution of the characteristic Bragg distance. The involvement of the phosphonate groups into H-bonds with the polar domain of the host is evidenced by IR analysis showing a characteristic $\Delta\nu_{\text{P=O}}$ of about -22.5 cm^{-1} for all loadings. In the photoluminescence spectra, the absence of pyrene excimer bands proves the regular dispersion of CCNPyr without aggregate formation. The intensity ratios of bands I and III, and I and V, are respectively of 0.58 and 0.22, strongly suggesting the pyrene localization into a non-polar environment, *i.e.* the alkyl chains domain of Copo C₆-H. Our vision is that the phosphonate function of CCNPyr behaves as a powerful anchorage motif targeting the H-bond donors (carboxylic acids

Conclusions

Figure. 11 Photoluminescence spectra (emission mode, excitation at 317 nm) of Copo C₆-H / CCNPyr and PEG 5000 / CCNPyr in solid state.



cavities. [20, 35]

literature for aromatic guests inserted into cyclodextrine and calixarene

/ ammonium groups) domain of the amphiphilic copolymer matrix. As a result of the distance (about 0.93 nm) between the phosphonate head and the pyrenyl tail of CCNPyr, the pyrene probe is well located in the hydrophobic domain of Copo C₆-H (**Figure 12A**).

Interestingly, control experiments using pyrene (Pyr) and *N*-pyrenyl maleimide (NPyrMal) as probes show different behaviors. Pyrene insertion into Copo C₆-H is limited to low loadings because above 0.25 equiv, a separate phase of pyrene appears in the XRD patterns; the Bragg distance remains constant. Small IR shifts of the δ_{C-H} bands indicate pyrene hydrophobic interaction with the non polar domain of the matrix; the $\delta_{C=O}$ bands of the matrix (hydrophilic domain) are not affected. The photoluminescence spectra show the I / III and I / V intensity ratios of pyrene bands corresponding to an apolar environment for low loadings; above 0.25 equiv, excimers are the main species. These results are consistent with a non-homogeneous dispersion of pyrene forming aggregates in the alkyl chains domain of Copo C₆-H (**Figure 12B**).

NPyrMal shows a limit of insertion, like pyrene, at 0.25 equiv from XRD data. For low loadings, the Bragg distance of Copo C₆-H increases slightly with the amount of NPyrMal. The imide function of NPyrMal is involved into H-bond with the matrix according to the $\nu_{C=O}$ shift in IR spectra, and the I / III and I / V intensity ratios of emission bands in the photoluminescence spectra are respectively 1.69 and 0.85, suggesting a polar environment. Considering the imide carbonyl functions as the anchoring groups into the hydrophilic domain of Copo C₆-H, the pyrene motif is also directed into the hydrophilic domain due to the short distance (about 0.41 nm) between the polar head and the hydrophobic tail of NPyrMal (**Figure 12C**).

The comparaison of PEG-5000 and Copo C₆-H as “host” for the insertion of CCNPyr confirms finally the particular matrix effect of Copo C₆-H. For all the range of loadings, PEG-5000 / CCNPyr materials show separate phases in XRD with the superimposition of PEG-5000 and CCNPyr fingerprints. The photoluminescence spectra reveal only pyrene excimers and very low emission intensities due to the quenching by CCNPyr aggregates formed most probably in the amorphous regions of the semi-

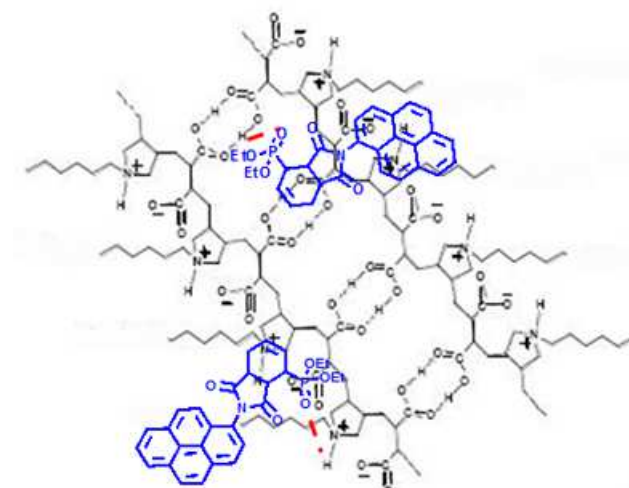
The comparison of PEG-5000 and Copo C₆-H as “host” for the insertion of CCNPyr confirms finally the particular matrix effect of Copo C₆-H. For all the range of loadings, PEG-5000 / CCNPyr materials show separate phases in XRD with the superimposition of PEG-5000 and CCNPyr fingerprints. The photoluminescence spectra reveal only pyrene excimers and very low emission intensities due to the quenching by CCNPyr aggregates formed most probably in the amorphous regions of the semi-

NPyrMal shows a limit of insertion, like pyrene, at 0.25 equiv from XRD data. For low loadings, the Bragg distance of Copo C₆-H increases slightly with the amount of NPyrMal. The imide function of NPyrMal is involved into H-bond with the matrix according to the $\nu_{C=O}$ shift in IR spectra, and the I / III and I / V intensity ratios of emission bands in the photoluminescence spectra are respectively 1.69 and 0.85, suggesting a polar environment. Considering the imide carbonyl functions as the anchoring groups into the hydrophilic domain of Copo C₆-H, the pyrene motif is also directed into the hydrophilic domain due to the short distance (about 0.41 nm) between the polar head and the hydrophobic tail of NPyrMal (**Figure 12C**).

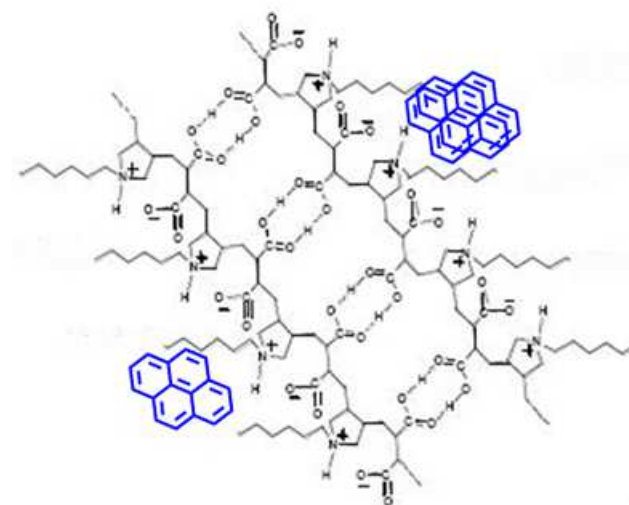
Interestingly, control experiments using pyrene (Pyr) and *N*-pyrenyl maleimide (NPyrMal) as probes show different behaviors. Pyrene insertion into Copo C₆-H is limited to low loadings because above 0.25 equiv, a separate phase of pyrene appears in the XRD patterns; the Bragg distance remains constant. Small IR shifts of the δ_{C-H} bands indicate pyrene hydrophobic interaction with the non polar domain of the matrix; the $\delta_{C=O}$ bands of the matrix (hydrophilic domain) are not affected. The photoluminescence spectra show the I / III and I / V intensity ratios of pyrene bands corresponding to an apolar environment for low loadings; above 0.25 equiv, excimers are the main species. These results are consistent with a non-homogeneous dispersion of pyrene forming aggregates in the alkyl chains domain of Copo C₆-H (**Figure 12B**).

domain of Copo C₆-H (**Figure 12A**).
pyrenyl tail of CCNPyr, the pyrene probe is well located in the hydrophobic result of the distance (about 0.93 nm) between the phosphonate head and the / ammonium groups) domain of the amphiphilic copolymer matrix. As a

crystalline PEG-5000 polymer. The neutral, polar matrix PEG-5000 behaves thus simply as a solid solvent.

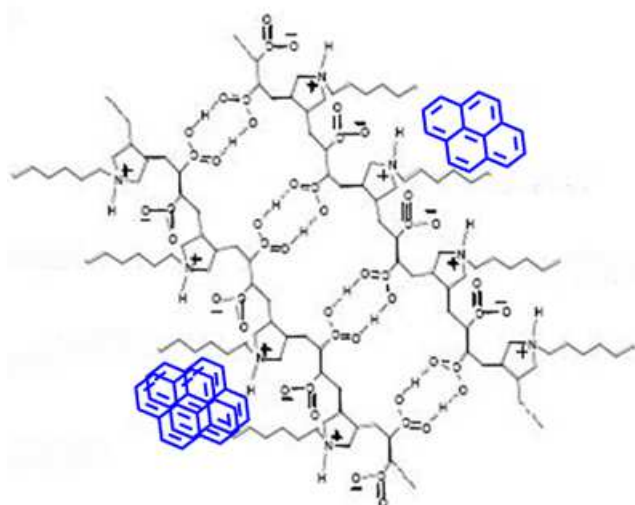


A)

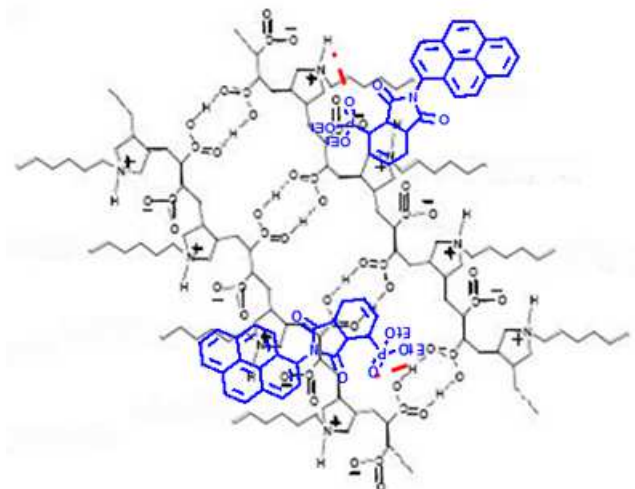


B)

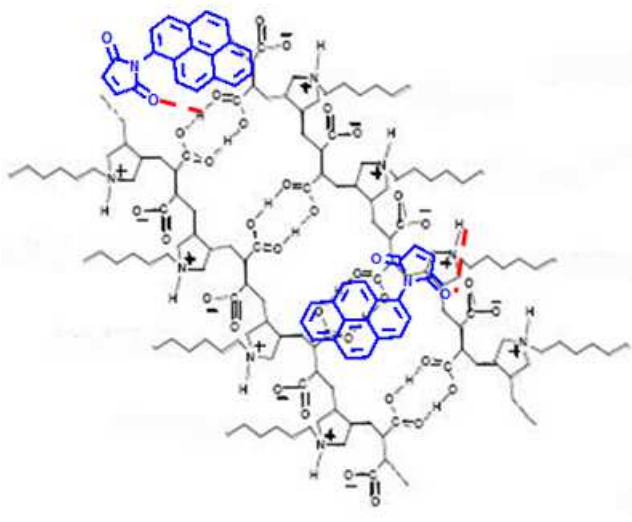
B)



A)



Chapitre X – Vers des matériaux luminescents
crystalline PEG-5000 polymer. The neutral, polar matrix PEG-5000 behaves thus simply as a solid solvent.



C)

Figure 12 Schematic representation of non covalent interactions, in the solid state,

- A) between CCNPyr and the Copo C₆-H matrix.
- B) between pyrene and the Copo C₆-H matrix.
- C) between *N*-pyrenylmaleimide and the Copo C₆-H matrix.

In conclusion, the novel fluorescence probe CCNPyr appears particularly suitable to analyze the microenvironment of a solid 3D-structured matrix featuring micro-domains of different polarities; the localization of the probe is directed by its phosphonate function able to make strong H-bonds with different H-donor moieties. Since the phosphonate group, in cooperation with the neighbouring carbonyl function, has been recently demonstrated to form coordination complexes with di- and trivalent metal cations, ^[18] applications of CCNPyr could be also expected for the analysis of organic-inorganic hybrid materials in the solid state.

Supporting information

¹H, ¹³C, ³¹P NMR spectra of the guest molecule (CCNPyr), X-Ray data, ³¹P NMR, FT-IR and photoluminescence spectra of “host-guest” materials are presented in the Supporting information.

Acknowledgments

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S. – FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the

This work was supported by the Fonds de la Recherche Scientifique (F.R.S. – FNRS, Belgium), and the Université catholique de Louvain through the

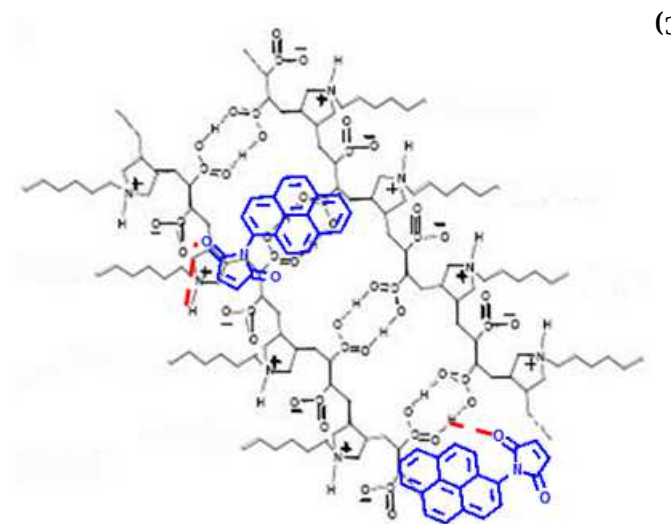
Acknowledgments

¹H, ¹³C, ³¹P NMR spectra of the guest molecule (CCNPyr), X-Ray data, ³¹P NMR, FT-IR and photoluminescence spectra of “host-guest” materials are presented in the Supporting information.

Supporting information

In conclusion, the novel fluorescence probe CCNPyr appears particularly suitable to analyze the microenvironment of a solid 3D-structured matrix featuring micro-domains of different polarities; the localization of the probe is directed by its phosphonate function able to make strong H-bonds with different H-donor moieties. Since the phosphonate group, in cooperation with the neighbouring carbonyl function, has been recently demonstrated to form coordination complexes with di- and trivalent metal cations, ^[18] applications of CCNPyr could be also expected for the analysis of organic-inorganic hybrid materials in the solid state.

Figure 12 Schematic representation of non covalent interactions, in the solid state, A) between CCNPyr and the Copo C₆-H matrix. B) between pyrene and the Copo C₆-H matrix. C) between *N*-pyrenylmaleimide and the Copo C₆-H matrix.



C)

Synthesis of CCNPyr: diethyl-(1,1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-1,3-dioxo-2-(pyren-1-yl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (Figure 2): A solution of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (0.200 g, 1.05 mmol, 1equiv) and *N*-pyrenylmaleimide (0.313 g, 1.05 mmol, 1equiv) in xylene (2.8 mL) was stirred at 140°C for 10h. The reaction mixture was concentrated under vacuum and directly purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane: for removing the unreacted *N*-pyrenylmaleimide then acetone : ethyl acetate, 1:3) to afford a brown powder (0.358 g, 69 %) as a 60 /40 mixture of two diastereoisomers. M.p. 97.4-101.4°C; IR (Film): ν =2982 (w), 2932 (w), 1784 (w, C=O), 1713 (s, C=O), 1602 (w), 1510 (w), 1439 (m), 1385 (m), 1244 (m, P=O), 1051 (s), 1022 (s, P-O), 966 (m, P-O), 681 cm^{-1} (w); UV-Visible (cyclohexane): λ_{max} (ϵ)=244 nm (133619 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₄-S₀), 276 nm (59675 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₃-S₀), 342 nm (73709 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₂-S₀), (acetonitrile): λ_{max} (ϵ)=244 nm (84573 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₄-S₀), 276 nm (64246 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₃-S₀), 342 nm (57342 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₂-S₀); HRMS (MALDI-TOF, positive mode): *m/z* (%) calcd for C₂₈H₂₇NO₅P: 488.16270 [M+H]⁺; found: 488.1620 (100); 460.1283 (11) [M-CH₂=CH₂]⁺; 510.1381 (36) [M+Na]⁺; 526.1135 (15) [M+Na]⁺; elemental analysis calcd (%) for C₂₈H₂₆NO₅P.2H₂O: C 64.24, H 5.78, N 2.68, P 5.92; found: C 64.67, H 5.32, N 2.35, P 5.43.

Materials: Polyethyleneglycol (PEG-5000) was purchased from Aldrich. PEG-5000 was dissolved in acetonitrile and the solvent was evaporated under reduced pressure for drying the polymer. The Copo C₆-H polymer was prepared according to the literature.^[14] Diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene was synthesized using the described procedure.^[13] Pyrene and *N*-pyrenylmaleimide were purchased from Aldrich. Methanol and acetonitrile for analysis were used as received for the preparation of “guest-host” materials.

Experimental Section

ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009. J. Marchand-Brynaert is senior research associate of the F.R.S.-FNRS, Belgium.

ARC program (Action de Recherche Concertée) number 08/13-009. J. Marchand-Brynaert is senior research associate of the F.R.S.-FNRS, Belgium.

Experimental Section

Materials: Polyethyleneglycol (PEG-5000) was purchased from Aldrich. PEG-5000 was dissolved in acetonitrile and the solvent was evaporated under reduced pressure for drying the polymer. The Copo C₆-H polymer was prepared according to the literature.^[14] Diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene was synthesized using the described procedure.^[13] Pyrene and *N*-pyrenylmaleimide were purchased from Aldrich. Methanol and acetonitrile for analysis were used as received for the preparation of “guest-host” materials.

Synthesis of CCNPyr: diethyl-(1,1a, 3, 3a, 4, 7)-hexahydro-1,3-dioxo-2-(pyren-1-yl)-2H-isoindol-4-phosphonate-1,3-dione (Figure 2): A solution of diethyl 1-phosphono-1,3-butadiene (0.200 g, 1.05 mmol, 1equiv) and *N*-pyrenylmaleimide (0.313 g, 1.05 mmol, 1equiv) in xylene (2.8 mL) was stirred at 140°C for 10h. The reaction mixture was concentrated under vacuum and directly purified by column chromatography on silica gel (dichloromethane: for removing the unreacted *N*-pyrenylmaleimide then acetone : ethyl acetate, 1:3) to afford a brown powder (0.358 g, 69 %) as a 60 /40 mixture of two diastereoisomers. M.p. 97.4-101.4°C; IR (Film): ν =2982 (w), 2932 (w), 1784 (w, C=O), 1713 (s, C=O), 1602 (w), 1510 (w), 1439 (m), 1385 (m), 1244 (m, P=O), 1051 (s), 1022 (s, P-O), 966 (m, P-O), 681 cm^{-1} (w); UV-Visible (cyclohexane): λ_{max} (ϵ)=244 nm (133619 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₄-S₀), 276 nm (59675 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₃-S₀), 342 nm (73709 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₂-S₀), (acetonitrile): λ_{max} (ϵ)=244 nm (84573 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₄-S₀), 276 nm (64246 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₃-S₀), 342 nm (57342 $\text{Lmol}^{-1}\text{cm}^{-1}$, S₂-S₀); HRMS (MALDI-TOF, positive mode): *m/z* (%) calcd for C₂₈H₂₇NO₅P: 488.16270 [M+H]⁺; found: 488.1620 (100); 460.1283 (11) [M-CH₂=CH₂]⁺; 510.1381 (36) [M+Na]⁺; 526.1135 (15) [M+Na]⁺; elemental analysis calcd (%) for C₂₈H₂₆NO₅P.2H₂O: C 64.24, H 5.78, N 2.68, P 5.92; found: C 64.67, H 5.32, N 2.35, P 5.43.

Diastereoisomer (major): *R*_f =0.4 (ethyl acetate/acetonitrile 3:1); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ =8.25 (d, *J*(H,H)=8.1 Hz; CH pyrene), 8.22-8.18 (m; CH pyrene), 8.11 (t, *J*(H,H)=9.5 Hz; CH pyrene), 8.08-8.08 (m; CH pyrene),

8.04-7.98 (m; CH pyrene), 8.04-7.98 (m; CH pyrene), 7.77 (d, $J(\text{H,H})=9.9$ Hz; CH pyrene), 7.75 (d, $J(\text{H,H})=11.0$ Hz; CH pyrene), 6.25-6.20 (m, 1H; C(3)-H), 6.08 (dtd, $^3J_{2,3}=9.4$ Hz, $^3J_{2,p}=^3J_{1,2}=6.4$ Hz and $^4J_{2,4'}=1.9$ Hz, 1H; C(2)-H), 4.14 (q, $^3J_{5,6}=7.4$ Hz, 4H; C(5)-H), 3.60 (ddd, $^3J_{7,p}=20.0$ Hz, $^3J_{7,8}=11.0$ Hz and $^3J_{1,7}=6.4$ Hz, 1H; C(7)-H), 3.55 (td, $^3J_{7,8}=^3J_{4',8}=9.6$ Hz and $^3J_{4,8}=3.1$ Hz, 1H; C(8)-H), 3.35 (dt, $^1J_{1,p}=22.3$ Hz, $^3J_{1,7}=6.6$ Hz and $^3J_{1,2}=5.9$ Hz, 1H; C(1)-H), 3.03 (ddd, $^2J_{4,4'}=16.0$ Hz, $^3J_{4,8}=7.2$ Hz and $^3J_{3,4}=4.8$ Hz, 1H; C(4)-H), 2.91 (dddq, $^2J_{4,4'}=16.6$ Hz, $^3J_{4',8}=11.2$ Hz, $^3J_{3,4'}=5.6$ Hz and $^4J_{4',p}=^4J_{2,4'}=^4J_{4',7}=2.8$ Hz, 1H; C(4)-H'), 1.30 (t, $^3J_{5,6}=6.7$ Hz, 3H; C(6)-H), 1.27 (t, $^3J_{5',6'}=7.0$ Hz, 3H; C(6')-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta=179.03$ (s; C(10)), 176.40 (s; C(9)), 132.08 (s; C=C pyrene), 131.02 (s; C=C pyrene), 130.59 (d, $^3J_{3,p}=11.2$ Hz; C(3)), 128.88 (s; C=C pyrene), 128.68 (s; C=C pyrene), 128.49 ((s; C=C pyrene), 128.41 (s; C=C pyrene), 127.95 (s; C=C pyrene), 127.58 (s; C=C pyrene), 127.18 (s; C=C pyrene), 127.13 (s; C=C pyrene), 126.34 (s; C=C pyrene), 126.00 (s; C=C pyrene), 125.78 (s; C=C pyrene), 125.61 (s; C=C pyrene), 125.37 (s; C=C pyrene), 125.13 (s; C=C pyrene), 124.55 (s; C=C pyrene), 124.42 (s; C=C pyrene), , 124.41 (s; C=C pyrene), 121.37 (s; C=C pyrene), 125.87 (d; $^2J_{2,p}=8.7$ Hz; C(2)), 63.40 (d, $^2J_{5,p}=6.6$ Hz; C(5)), 62.39 (d, $^2J_{5',p}=7.2$ Hz; C(5')), 41.20 (s; C(7)), 38.98 (d, $^3J_{8,p}=5.5$ Hz; C(8)), 34.31 (d, $^1J_{1,p}=141.8$ Hz; C(1)), 22.29 (s; C(4)), 16.40 (d, $^3J_{6,p}=5.4$ Hz; C(6)), 16.36 (d, $^3J_{6',p}=5.7$ Hz; C(6'))); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) $\delta=25.60$.

Diastereoisomer (minor): $R_f=0.3$ (ethyl acetate /acetonitrile 3:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta=8.25$ (d, $J(\text{H,H})=8.1$ Hz; CH pyrene), 8.22-8.18 (m; CH pyrene), 8.11 (t, $J(\text{H,H})=9.5$ Hz; CH pyrene), 8.08-8.08 (m; CH pyrene), 8.04-7.98 (m; CH pyrene), 8.04-7.98 (m; CH pyrene), 7.77 (d, $J(\text{H,H})=9.9$ Hz; CH pyrene), 7.75 (d, $J(\text{H,H})=11.0$ Hz; CH pyrene), 6.38 (dtd, $^3J_{2,3}=9.5$ Hz, $^3J_{3,4'}=^4J_{3,8}=4.7$ Hz and $^4J_{3,p}=1.1$ Hz; C(3)-H, 1H), 6.29 (dtd, $^3J_{2,3}=9.3$ Hz, $^3J_{2,p}=^3J_{1,2}=5.1$ Hz and $^4J_{2,4'}=1.2$ Hz; C(2)-H, 1H), 4.28-4.21 (m; C(5)-H, 2H), 4.13(q, $^3J_{5,6}=7.5$ Hz; C(5')-H', 2H), 3.80 (ddd, $^3J_{7,p}=14.4$ Hz, $^3J_{7,8}=9.7$ Hz and $^4J_{4,7}=6.2$ Hz; C(7)-H, 1H), 3.49 (app. td, $^3J_{7,8}=9.5$ Hz, $^3J_{4,8}=8.7$ Hz, $^3J_{4',8}=4.2$ Hz; C(8)-H, 1H), 3.10 (dt, $^1J_{1,p}=23.1$ Hz, $^3J_{1,7}=^3J_{1,2}=5.6$ Hz; C(1)-H, 1H), 2.64 (ddd, $^2J_{4,4'}=19.3$ Hz, $^3J_{4,8}=9.3$ Hz and $^3J_{3,4}=7.0$ Hz; C(4)-H, 1H), 2.47 (dtq, $^2J_{4,4'}=15.9$ Hz, $^3J_{4',8}=^3J_{3,4'}=5.6$ Hz, and $^4J_{4',p}=^4J_{2,4'}=^4J_{4',7}=1.3$ Hz; C(4)-H', 1H), 1.26 (t, $^3J_{5,6}=7.0$ Hz; C(6)-H, 3H), 1.22 (t, $^3J_{5',6'}=7.1$ Hz; C(6')-H, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta=179.70$ (s; C(10)), 176.12 (s; C(9)), 132.08 (s; C=C pyrene), 131.02 (s; C=C pyrene), 130.88 (d, $^3J_{3,p}=10.2$

8.04-7.98 (m; CH pyrene), 8.04-7.98 (m; CH pyrene), 7.77 (d, $J(\text{H,H})=9.9$ Hz; CH pyrene), 7.75 (d, $J(\text{H,H})=11.0$ Hz; CH pyrene), 6.25-6.20 (m, 1H; C(3)-H), 6.08 (dtd, $^3J_{2,3}=9.4$ Hz, $^3J_{2,p}=^3J_{1,2}=6.4$ Hz and $^4J_{2,4'}=1.9$ Hz; C(2)-H), 4.14 (q, $^3J_{5,6}=7.4$ Hz, 4H; C(5)-H), 3.60 (ddd, $^3J_{7,p}=20.0$ Hz, $^3J_{7,8}=11.0$ Hz and $^3J_{1,7}=6.4$ Hz; C(7)-H), 3.55 (td, $^3J_{7,8}=^3J_{4',8}=9.6$ Hz and $^3J_{4,8}=3.1$ Hz; C(8)-H), 3.35 (dt, $^1J_{1,p}=22.3$ Hz, $^3J_{1,7}=6.6$ Hz and $^3J_{1,2}=5.9$ Hz; C(1)-H), 3.03 (ddd, $^2J_{4,4'}=16.0$ Hz, $^3J_{4,8}=7.2$ Hz and $^3J_{3,4}=4.8$ Hz, 1H; C(4)-H), 2.91 (dddq, $^2J_{4,4'}=16.6$ Hz, $^3J_{4',8}=11.2$ Hz, $^3J_{3,4'}=5.6$ Hz and $^4J_{4',p}=^4J_{2,4'}=^4J_{4',7}=2.8$ Hz, 1H; C(4)-H'), 1.30 (t, $^3J_{5,6}=6.7$ Hz, 3H; C(6)-H), 1.27 (t, $^3J_{5',6'}=7.0$ Hz, 3H; C(6')-H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta=179.03$ (s; C(10)), 176.40 (s; C(9)), 132.08 (s; C=C pyrene), 131.02 (s; C=C pyrene), 130.59 (d, $^3J_{3,p}=11.2$ Hz; C(3)), 128.88 (s; C=C pyrene), 128.68 (s; C=C pyrene), 128.49 ((s; C=C pyrene), 128.41 (s; C=C pyrene), 127.95 (s; C=C pyrene), 127.58 (s; C=C pyrene), 127.18 (s; C=C pyrene), 127.13 (s; C=C pyrene), 126.34 (s; C=C pyrene), 126.00 (s; C=C pyrene), 125.78 (s; C=C pyrene), 125.61 (s; C=C pyrene), 125.37 (s; C=C pyrene), 125.13 (s; C=C pyrene), 124.55 (s; C=C pyrene), 124.42 (s; C=C pyrene), , 124.41 (s; C=C pyrene), 121.37 (s; C=C pyrene), 125.87 (d; $^2J_{2,p}=8.7$ Hz; C(2)), 63.40 (d, $^2J_{5,p}=6.6$ Hz; C(5)), 62.39 (d, $^2J_{5',p}=7.2$ Hz; C(5')), 41.20 (s; C(7)), 38.98 (d, $^3J_{8,p}=5.5$ Hz; C(8)), 34.31 (d, $^1J_{1,p}=141.8$ Hz; C(1)), 22.29 (s; C(4)), 16.40 (d, $^3J_{6,p}=5.4$ Hz; C(6)), 16.36 (d, $^3J_{6',p}=5.7$ Hz; C(6'))); ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3) $\delta=25.60$.

Diastereoisomer (minor): $R_f=0.3$ (ethyl acetate /acetonitrile 3:1); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) $\delta=8.25$ (d, $J(\text{H,H})=8.1$ Hz; CH pyrene), 8.22-8.18 (m; CH pyrene), 8.11 (t, $J(\text{H,H})=9.5$ Hz; CH pyrene), 8.08-8.08 (m; CH pyrene), 8.04-7.98 (m; CH pyrene), 8.04-7.98 (m; CH pyrene), 7.77 (d, $J(\text{H,H})=9.9$ Hz; CH pyrene), 7.75 (d, $J(\text{H,H})=11.0$ Hz; CH pyrene), 6.38 (dtd, $^3J_{2,3}=9.5$ Hz, $^3J_{3,4'}=^4J_{3,8}=4.7$ Hz and $^4J_{3,p}=1.1$ Hz; C(3)-H, 1H), 6.29 (dtd, $^3J_{2,3}=9.3$ Hz, $^3J_{2,p}=^3J_{1,2}=5.1$ Hz and $^4J_{2,4'}=1.2$ Hz; C(2)-H, 1H), 4.28-4.21 (m; C(5)-H, 2H), 4.13(q, $^3J_{5,6}=7.5$ Hz; C(5')-H', 2H), 3.80 (ddd, $^3J_{7,p}=14.4$ Hz, $^3J_{7,8}=9.7$ Hz and $^4J_{4,7}=6.2$ Hz; C(7)-H, 1H), 3.49 (app. td, $^3J_{7,8}=9.5$ Hz, $^3J_{4,8}=8.7$ Hz, $^3J_{4',8}=4.2$ Hz; C(8)-H, 1H), 3.10 (dt, $^1J_{1,p}=23.1$ Hz, $^3J_{1,7}=^3J_{1,2}=5.6$ Hz; C(1)-H, 1H), 2.64 (ddd, $^2J_{4,4'}=19.3$ Hz, $^3J_{4,8}=9.3$ Hz and $^3J_{3,4}=7.0$ Hz; C(4)-H, 1H), 2.47 (dtq, $^2J_{4,4'}=15.9$ Hz, $^3J_{4',8}=^3J_{3,4'}=5.6$ Hz, and $^4J_{4',p}=^4J_{2,4'}=^4J_{4',7}=1.3$ Hz; C(4)-H', 1H), 1.26 (t, $^3J_{5,6}=7.0$ Hz; C(6)-H, 3H), 1.22 (t, $^3J_{5',6'}=7.1$ Hz; C(6')-H, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) $\delta=179.70$ (s; C(10)), 176.12 (s; C(9)), 132.08 (s; C=C pyrene), 131.02 (s; C=C pyrene), 130.88 (d, $^3J_{3,p}=10.2$

General procedure for the preparation of “host-guest” materials: A polymer solution (Copo C₆-H or PEG-5000) with a concentration of 1 mg/mL in methanol was prepared at room temperature, by sonication (20 min) in an ultrasound bath. A mother solution of guest molecule (CCNPyr in methanol, or pyrene or *N*-pyrenylmaleimide in acetonitrile) was prepared at a concentration of 0.5 equiv of guest per repeat unit of polymer. The solution was stirred during one hour under argon atmosphere at room temperature. Daughter solutions of guest molecule were made by successive dilutions of the mother solution with the appropriate solvent (methanol for CCNPyr guest or acetonitrile for pyrene or *N*-pyrenylmaleimide guests). The daughter solutions were stirred at room temperature during 15 min under argon atmosphere. The solution of polymer was added to the solution of guest molecule with the desired amount of equivalents of guest molecule per repeat unit of polymer. The homogeneous mixture was stirred at room temperature during one hour under argon atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure (bath temperature 38°C). “Guest-host” materials were obtained after complete evaporation of the solvent, as powdered solids (details given in Table 4). These samples were studied by powder X-Ray diffraction, IR spectroscopy and photoluminescence (in the solid state).

Hz; C(3)), 128.88 (s; C=C pyrene), 128.68 (s; C=C pyrene), 128.49 (s; C=C pyrene), 128.41 (s; C=C pyrene), 127.95 (s; C=C pyrene), 127.58 (s; C=C pyrene), 127.18 (s; C=C pyrene), 127.13 (s; C=C pyrene), 126.34 (s; C=C pyrene), 126.00 (s; C=C pyrene), 125.78 (s; C=C pyrene), 125.61 (s; C=C pyrene), 125.37 (s; C=C pyrene), 125.13 (s; C=C pyrene), 124.55 (s; C=C pyrene), 124.42 (s; C=C pyrene), 124.41 (s; C=C pyrene), 123.54 (d, ²J_{2,p}=9.3 Hz; C(2)), 121.37 (s; C=C pyrene), 63.51 (d, ²J_{5,p}=6.6 Hz; C(5)), 62.03 (d, ²J_{5',p}=7.0 Hz; C(5')), 41.66 (d, ²J_{7,p}=3.1 Hz; C(7)), 40.29 (d, ³J_{8,p}=5.3 Hz; C(8)), 34.57 (d, ¹J_{1,p}=149.7 Hz; C(1)), 24.01 (s; C(4)), 16.50 (d, ³J_{6,p}=5.9 Hz; C(6)); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ=25.87.

Hz; C(3)), 128.88 (s; C=C pyrene), 128.68 (s; C=C pyrene), 128.49 (s; C=C pyrene), 128.41 (s; C=C pyrene), 127.95 (s; C=C pyrene), 127.58 (s; C=C pyrene), 127.18 (s; C=C pyrene), 127.13 (s; C=C pyrene), 126.34 (s; C=C pyrene), 126.00 (s; C=C pyrene), 125.78 (s; C=C pyrene), 125.61 (s; C=C pyrene), 125.37 (s; C=C pyrene), 125.13 (s; C=C pyrene), 124.55 (s; C=C pyrene), 124.42 (s; C=C pyrene), 124.41 (s; C=C pyrene), 123.54 (d, ²J_{2,p}=9.3 Hz; C(2)), 121.37 (s; C=C pyrene), 63.51 (d, ²J_{5,p}=6.6 Hz; C(5)), 62.03 (d, ²J_{5',p}=7.0 Hz; C(5')), 41.66 (d, ²J_{7,p}=3.1 Hz; C(7)), 40.29 (d, ³J_{8,p}=5.3 Hz; C(8)), 34.57 (d, ¹J_{1,p}=149.7 Hz; C(1)), 24.01 (s; C(4)), 16.50 (d, ³J_{6,p}=5.9 Hz; C(6)); ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃) δ=25.87.

General procedure for the preparation of “host-guest” materials: A polymer solution (Copo C₆-H or PEG-5000) with a concentration of 1 mg/mL in methanol was prepared at room temperature, by sonication (20 min) in an ultrasound bath. A mother solution of guest molecule (CCNPyr in methanol, or pyrene or *N*-pyrenylmaleimide in acetonitrile) was prepared at a concentration of 0.5 equiv of guest per repeat unit of polymer. The solution was stirred during one hour under argon atmosphere at room temperature. Daughter solutions of guest molecule were made by successive dilutions of the mother solution with the appropriate solvent (methanol for CCNPyr guest or acetonitrile for pyrene or *N*-pyrenylmaleimide guests). The daughter solutions were stirred at room temperature during 15 min under argon atmosphere. The solution of polymer was added to the solution of guest molecule with the desired amount of equivalents of guest molecule per repeat unit of polymer. The homogeneous mixture was stirred at room temperature during one hour under argon atmosphere. The solvent was evaporated under reduced pressure (bath temperature 38°C). “Guest-host” materials were obtained after complete evaporation of the solvent, as powdered solids (details given in Table 4). These samples were studied by powder X-Ray diffraction, IR spectroscopy and photoluminescence (in the solid state).

Table 4. Mass of guest for each “guest-host” material and corresponding wt %.

Guest loading (equiv)	m CCNPyr (mg)	% wt	m Pyr (mg)	% wt	m NPyrMal (mg)	% wt	m CCNPyr (mg)	% wt
	for 200 mg of Copo C ₆ -H						for 200 mg of PEG-5000	
0.03	/	/	/	/	/	/	66.4	24.9
0.05	16.4	7.6	6.7	3.2	9.9	4.7	110.7	35.6
0.08	/	/	/	/	15.9	7.4	/	/
0.10	32.8	14.1	13.3	6.2	19.9	9.0	221.3	52.5
0.12	/	/	16.0	7.4	/	/	/	/
0.25	81.9	29.1	33.3	14.3	49.7	19.9	/	/
0.50 or 0.51	163.8	45.0	68.0	25.4	99.3	33.2	/	/

Analytical methods: X-ray diffraction study was carried out on a Siemens D5000 diffractometer using the K α radiation of Cu (λ =0.15418 nm). The 2 θ range was scanned from 1 to 10° and from 10 to 70° at a rate of 0.002 and 0.01 deg s⁻¹ respectively.

Solutions for preliminary fluorescence study of guest molecule were prepared by mixing appropriate amounts of guest molecule in acetonitrile or in cyclohexane in volumetric flasks. The absorption spectra of guest molecule in solution were recorded on a *Varian Cary 50 Conc UV-Vis* spectrophotometer and *Shimadzu spectrophotometer UV-vis 1700 PharmaSpec* at room temperature using glass cells of 1 cm optical pathlength.

The fluorescence measurements were recorded on two spectrophotometers: emission spectra in solid state were recorded on a *Fluorolog®-3* spectrophotometer (*Jobin Yvon Horiba*) and emission spectra in solution were recorded on a *Varian Cary Eclipse* spectrophotometer using acetonitrile or cyclohexane solutions. All the measurements were performed at room temperature. The emission spectra were measured in 1 cm

The fluorescence measurements were recorded on two spectrophotometers: emission spectra in solid state were recorded on a *Fluorolog®-3* spectrophotometer (*Jobin Yvon Horiba*) and emission spectra in solution were recorded on a *Varian Cary Eclipse* spectrophotometer using acetonitrile or cyclohexane solutions. All the measurements were performed at room temperature. The emission spectra were measured in 1 cm

PharmaSpec at room temperature using glass cells of 1 cm optical pathlength. The fluorescence measurements were recorded on two spectrophotometers: emission spectra in solid state were recorded on a *Fluorolog®-3* spectrophotometer (*Jobin Yvon Horiba*) and emission spectra in solution were recorded on a *Varian Cary 50 Conc UV-Vis* spectrophotometer and *Shimadzu spectrophotometer UV-vis 1700*

Solutions for preliminary fluorescence study of guest molecule were prepared by mixing appropriate amounts of guest molecule in acetonitrile or in cyclohexane in volumetric flasks. The absorption spectra of guest molecule in solution were recorded on a *Varian Cary 50 Conc UV-Vis* spectrophotometer and *Shimadzu spectrophotometer UV-vis 1700*

Analytical methods: X-ray diffraction study was carried out on a Siemens D5000 diffractometer using the K α radiation of Cu (λ =0.15418 nm). The 2 θ range was scanned from 1 to 10° and from 10 to 70° at a rate of 0.002 and 0.01 deg s⁻¹ respectively.

Guest loading (equiv)	for 200 mg of Copo C ₆ -H						for 200 mg of PEG-5000	
	m CCNPyr (mg)	% wt	m Pyr (mg)	% wt	m NPyrMal (mg)	% wt	m CCNPyr (mg)	% wt
0.03	/	/	/	/	/	/	66.4	24.9
0.05	16.4	7.6	6.7	3.2	9.9	4.7	110.7	35.6
0.08	/	/	/	/	15.9	7.4	/	/
0.10	32.8	14.1	13.3	6.2	19.9	9.0	221.3	52.5
0.12	/	/	16.0	7.4	/	/	/	/
0.25	81.9	29.1	33.3	14.3	49.7	19.9	/	/
0.50 or 0.51	163.8	45.0	68.0	25.4	99.3	33.2	/	/

Table 4. Mass of guest for each “guest-host” material and corresponding wt %.

pathlength quartz cells, in photo counts and corrected for the instrumental function.

Infrared spectra (IR) were recorded by transmittance with a *Shimadzu FTIR-8400S* equipment and the absorption bands are reported in cm^{-1} . Products were analysed in KBr pellets. The intensity of peaks was noted by (w), (m) and (s), respectively for weak, medium and strong.

^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectra of CCNPyr were recorded on a *Bruker AVANCE II 500* spectrometer. ^{31}P NMR spectra of materials were recorded on a *Bruker AVANCE 300* spectrophotometer operating at 121 MHz for phosphorus with complete carbon and proton decoupling (^{31}P NMR). The solutions were prepared in CDCl_3 . Chemical shifts were reported in ppm from tetramethylsilane as the internal standard ($\delta = 0.0$ ppm) for ^1H spectra. The internal standard was deuterated chloroform for the ^{13}C spectra ($\delta = 77.16$ ppm). ^{31}P downfield shifts (δ) were expressed with a positive sign, in ppm, to external 85% H_3PO_4 in H_2O . All NMR spectra were recorded at ambient temperature. Spectra were reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (Hz), integration, and assignment. The atom numbering (**Figure 2**) was not described as the IUPAC numbering.

X.3. References

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffre romain pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

- [I] Armand, M.; Gauthier, M. *High conductivity solid ionic conductors*, edited by T. Takahashi, World Scientific, Singapore, **1989**, 114.
- [II] Pogreb, R.; Finkelshtein, B.; Shmukler, Y.; Musina, A.; Popov, O.; Stanevsky, O.; Yitzchaik, S.; Gladkikh, A.; Shulzinger, A., Streltsov, V.; Davidov, D., Bormashenko, E. *Polym. Adv. Technol.* **2004**, *15*, 414–418.
- [III] (a) de Souza, J.M.; Alves Jr., S.; De Sá, G.F.; de Azevedo, W.M. *J. Alloys Compd.* **2002**, *344*, 320–322. (b) Hasegawa, Y.; Wada, Y.; Yanagida, S.; Kawai, H.; Yasuda, N.; Nagamura, T. *Appl. Phys. Lett.* **2003**, *83*, 3599.

pathlength quartz cells, in photo counts and corrected for the instrumental function.

Infrared spectra (IR) were recorded by transmittance with a *Shimadzu FTIR-8400S* equipment and the absorption bands are reported in cm^{-1} . Products were analysed in KBr pellets. The intensity of peaks was noted by (w), (m) and (s), respectively for weak, medium and strong.

^1H , ^{13}C and ^{31}P NMR spectra of CCNPyr were recorded on a *Bruker AVANCE II 500* spectrometer. ^{31}P NMR spectra of materials were recorded on a *Bruker AVANCE 300* spectrophotometer operating at 121 MHz for phosphorus with complete carbon and proton decoupling (^{31}P NMR). The solutions were prepared in CDCl_3 . Chemical shifts were reported in ppm from tetramethylsilane as the internal standard ($\delta = 0.0$ ppm) for ^1H spectra. The internal standard was deuterated chloroform for the ^{13}C spectra ($\delta = 77.16$ ppm). ^{31}P downfield shifts (δ) were expressed with a positive sign, in ppm, to external 85% H_3PO_4 in H_2O . All NMR spectra were recorded at ambient temperature. Spectra were reported as follows: chemical shift (δ ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constants (Hz), integration, and assignment. The atom numbering (**Figure 2**) was not described as the IUPAC numbering.

X.3. References

(Deux types de numérotation pour les références ont été utilisés: une numérotation en chiffre romain pour l'introduction à la publication et une numérotation en chiffres arabes correspondant à la publication.)

- [I] Armand, M.; Gauthier, M. *High conductivity solid ionic conductors*, edited by T. Takahashi, World Scientific, Singapore, **1989**, 114.
- [II] Pogreb, R.; Finkelshtein, B.; Shmukler, Y.; Musina, A.; Popov, O.; Stanevsky, O.; Yitzchaik, S.; Gladkikh, A.; Shulzinger, A., Streltsov, V.; Davidov, D., Bormashenko, E. *Polym. Adv. Technol.* **2004**, *15*, 414–418.
- [III] (a) de Souza, J.M.; Alves Jr., S.; De Sá, G.F.; de Azevedo, W.M. *J. Alloys Compd.* **2002**, *344*, 320–322. (b) Hasegawa, Y.; Wada, Y.; Yanagida, S.; Kawai, H.; Yasuda, N.; Nagamura, T. *Appl. Phys. Lett.* **2003**, *83*, 3599.

- [IV] (a) Hasegawa, Y.; Yamamuro, M.; Wada, Y.; Kanehisa, N.; Kai, Y.; Yanagida, S. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1697-1702. (b) Zheng, Z.; Ming, H.; Sun, X.; Xie, J. *Chin. Opt. Lett.* **2005**, *3*, 605-607. (c) Lunstroot, K.; Driesen, K.; Nockemann, P.; Viau, L.; Mutin, P. H.; Vioux A.; Binnemans, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 1879–1885. (d) Bonzanini, R.; Giroto, E.M.; Gonçalves, M.C.; Radovanovica, E.; Muniza, E.C.; Rubira, A.F. *Polymer* **2005**, *46*, 253–259.
- [V] Kai, J.; Parra, D.F.; Brito, H.F. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 4549-4554.
- [VI] (a) Carlos, L. D.; Videira, A. L. L. *Phys. Rev.* **1994**, *8*, 49, 17, 11721-11728. (b) Carlos, L.D.; Assunção, M.; Alcácer, L. *Synthetic Met.* **1995**, *69*, 587-588.
- [VII] (a) Gatsoulis, K.D.; Pispas, S.; Kamitsos, E.I. *J. Phys.: Conference Series* **2005**, *10*, 255–258. (b) Iovu, M.S.; Andriesh, A.M.; Buzurniuc, S.A.; Verlan, V.I. ; Caraman, M. I.; Zubarev, V.E. *J. Optoelec. AND Adv. Mat.* **2007**, *9*, 10, 3265–3267. (c) Wang, C.; Zhang, Y.; Pei, X.; Wang, T.; Wang, Q. *Appl. Surf. Sc.* **2010**, *25*, 2818-2825.
- [VIII] Gunnlaugsson, T.; McCoy, C.P.; Stomeo, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8403–8407.
- [IX] Wiglus, R.J.; Bednarkiewicz, A.; Strek, W. *J. Rare Earths*, **2011**, *29*, 12, 1111-1116.
- [X] Schukin, D.G.; Sukhorukov, G.B.; Möhwald, H. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 19109-19113.
- [XI] (a) Balamurugan, A.; Reddy, M.L.P.; Jayakanna, M. *J. Phys. Chem. B.* **2011**, *115*, 10789-10800. (b) Zong, L. ; Miao, M. ; Yan, L.; Xu, J.; Huang, X.; Cheng, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *27*, 1179-1185.
- [XII] Southard, G.E.; Van Houten, K.A.; Murray, G.M. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1395-1400.
- [XIII] (a) Yan, B.; Wang, Q-M. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 5, 1484-1489. (b) Lenaerts, P.; Görlle-Walrad, C.; Binnemans, K. *J. Luminescence* **2006**, *117*, 163-169. (c) Li, Y.; Chian, C. Wang, X.; Sha, W.; Zhang, Y.; Jiang, W. *Photochem Photobiol.* **2011**, *87*, 618-625.
- [XIV] (a) Ma, D.-Y.; Zeng, H.-P.; Li, Y.-W.; Li, J. *Solid State Sc.* **2009**, *11*, 1065-1070. (b) Wang, Y.; Zhang, L.; Fan, Y.; Hou, H.; Shen, X. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 2958-2966. (c) Guangxiang, L.;

- (a) Hasegawa, Y.; Yamamuro, M.; Wada, Y.; Kanehisa, N.; Kai, Y.; Yanagida, S. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1697-1702. (b) Zheng, Z.; Ming, H.; Sun, X.; Xie, J. *Chin. Opt. Lett.* **2005**, *3*, 605-607. (c) Lunstroot, K.; Driesen, K.; Nockemann, P.; Viau, L.; Mutin, P. H.; Vioux A.; Binnemans, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 1879–1885. (d) Bonzanini, R.; Giroto, E.M.; Gonçalves, M.C.; Radovanovica, E.; Muniza, E.C.; Rubira, A.F. *Polymer* **2005**, *46*, 253–259.
- [V] Kai, J.; Parra, D.F.; Brito, H.F. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 4549-4554.
- [VI] (a) Carlos, L. D.; Videira, A. L. L. *Phys. Rev.* **1994**, *8*, 49, 17, 11721-11728. (b) Carlos, L.D.; Assunção, M.; Alcácer, L. *Synthetic Met.* **1995**, *69*, 587-588.
- [VII] (a) Gatsoulis, K.D.; Pispas, S.; Kamitsos, E.I. *J. Phys.: Conference Series* **2005**, *10*, 255–258. (b) Iovu, M.S.; Andriesh, A.M.; Buzurniuc, S.A.; Verlan, V.I. ; Caraman, M. I.; Zubarev, V.E. *J. Optoelec. AND Adv. Mat.* **2007**, *9*, 10, 3265–3267. (c) Wang, C.; Zhang, Y.; Pei, X.; Wang, T.; Wang, Q. *Appl. Surf. Sc.* **2010**, *25*, 2818-2825.
- [VIII] Gunnlaugsson, T.; McCoy, C.P.; Stomeo, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8403–8407.
- [IX] Wiglus, R.J.; Bednarkiewicz, A.; Strek, W. *J. Rare Earths*, **2011**, *29*, 12, 1111-1116.
- [X] Schukin, D.G.; Sukhorukov, G.B.; Möhwald, H. *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 19109-19113.
- [XI] (a) Balamurugan, A.; Reddy, M.L.P.; Jayakanna, M. *J. Phys. Chem. B.* **2011**, *115*, 10789-10800. (b) Zong, L. ; Miao, M. ; Yan, L.; Xu, J.; Huang, X.; Cheng, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *27*, 1179-1185.
- [XII] Southard, G.E.; Van Houten, K.A.; Murray, G.M. *Macromolecules* **2007**, *40*, 1395-1400.
- [XIII] (a) Yan, B.; Wang, Q-M. *Cryst. Growth Des.* **2008**, *8*, 5, 1484-1489. (b) Lenaerts, P.; Görlle-Walrad, C.; Binnemans, K. *J. Luminescence* **2006**, *117*, 163-169. (c) Li, Y.; Chian, C. Wang, X.; Sha, W.; Zhang, Y.; Jiang, W. *Photochem Photobiol.* **2011**, *87*, 618-625.
- [XIV] (a) Ma, D.-Y.; Zeng, H.-P.; Li, Y.-W.; Li, J. *Solid State Sc.* **2009**, *11*, 1065-1070. (b) Wang, Y.; Zhang, L.; Fan, Y.; Hou, H.; Shen, X. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 2958-2966. (c) Guangxiang, L.;

- Xinglong, L.; Xiaoming, R. *J. Rare Earths* **2011**, 29, 6, 511-515. (d)
- Zhang, J.; Wang, H.; Yang, S.; Wang, S.; Yang, S. *J. Appl. Polym. Sc.* **2012**, accepted, DOI: 10.1002/app.36516.
- [XV] Liu, G., Li, X.; Rent, X. *J. Rare Earths* **2011**, 29, 6, 511.
- [XVI] (a) Kim, J.-H.; Domach, M.M.; Tilton, R.D. *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 10582-10590. (b) Zhao, J.; Allen, C.; Eisenberg, A. *Macromolecules* **1997**, 30, 7143-7150.
- [XVII] Mazor, S.; Vanounou, S.; Fishov, I. *Chem. Phys. Lipids* **2012**, 165, 125– 131
- [XVIII]Anandan, C.; Basu, B.J.; Rajam, K.S. *Eur. Polym. J.* **2004**, 40, 1833–1840.
- [XIX] Fujiwara, Y.; Amao, Y. *Sens. Actuators* **2003**, 89, 187-191.
- [XX] Anbalagan Amarnath, C.; Kun Kim, H.; Kee Yi, D.; Lee, S.; Rag Do, Y.; Paik, U. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 5, 1495-1499.
- [XXI] a) Matsui, J.; Mitsushishi, M.; Miyashita, T. *Colloids Surf. A* **2002**, 198–200, 703–707. (b) Ingratta, M.; Duhamel, J. *Macromolecules* **2007**, 40, 6647-6657.
- [XXII] Nishimura, Y.; Takemura, T.; Arai, S. *Arkivoc* **2007**, 259-268.
- [XXIII] Sohna Sohan, J-E.; Fages, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8, 1381-1384.
- [XXIV]Gbj, A.; Bichenkova E.V.; Walsh, L.; Savage, H.E.; Sardarian A.R.; Etchells, L.L.; Gulati A., Hawisa, S.; Douglas, K.T. *Lyb. J. Med.* **2009**, 4, 4, 152-159.
- [XXV] Chen, C.-Y.; Ito, Y.; Chiu, Y.-C.; Wu, W.-C.; Higashihara, T.; Ueda, M.; Chen, W.-C. *Polym. Chem. J. Polym. Sc. A: Polym. Chem.* **2012**, 50, 2, 297-305.
- [XXVI](a) Xu, Q.; Duong, H.M.; Wudl, F.; Yang, Y. *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 85, 16, 3357-3359. (b) Wang, Z.; Xu, C.; Wang, W., Dong, X.; Zhao, B.; Ji, B. *Dyes and Pigments* **2011**, 92, 732-736.
- [XXVII]Watanabe, Y.; Uchimura, M.; Araoka, F.; Konishi, G.-I.; Watanabe, J.; Takezoe, H. *Appl. Phys. Express* **2009**, 2, 102501.
- [1] Lehn, J.-M. *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*, WILEY-VCH, Weinheim, **1995**, 271 p.
- [2] (a) Camacho, C.; Matías, J.C.; Cao, R.; Matos, M.; Chico, B.; Hernández, J.; Longo, M.A.; Sanromán, M.A. ; Villalonga, R.

- Xinglong, L.; Xiaoming, R. *J. Rare Earths* **2011**, 29, 6, 511-515. (d)
- Zhang, J.; Wang, H.; Yang, S.; Wang, S.; Yang, S. *J. Appl. Polym. Sc.* **2012**, accepted, DOI: 10.1002/app.36516.
- [XV] Liu, G., Li, X.; Rent, X. *J. Rare Earths* **2011**, 29, 6, 511.
- [XVI] (a) Kim, J.-H.; Domach, M.M.; Tilton, R.D. *J. Phys. Chem. B* **1999**, 103, 10582-10590. (b) Zhao, J.; Allen, C.; Eisenberg, A. *Macromolecules* **1997**, 30, 7143-7150.
- [XVII] Mazor, S.; Vanounou, S.; Fishov, I. *Chem. Phys. Lipids* **2012**, 165, 125– 131
- [XVIII]Anandan, C.; Basu, B.J.; Rajam, K.S. *Eur. Polym. J.* **2004**, 40, 1833–1840.
- [XIX] Fujiwara, Y.; Amao, Y. *Sens. Actuators* **2003**, 89, 187-191.
- [XX] Anbalagan Amarnath, C.; Kun Kim, H.; Kee Yi, D.; Lee, S.; Rag Do, Y.; Paik, U. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 32, 5, 1495-1499.
- [XXI] a) Matsui, J.; Mitsushishi, M.; Miyashita, T. *Colloids Surf. A* **2002**, 198–200, 703–707. (b) Ingratta, M.; Duhamel, J. *Macromolecules* **2007**, 40, 6647-6657.
- [XXII] Nishimura, Y.; Takemura, T.; Arai, S. *Arkivoc* **2007**, 259-268.
- [XXIII] Sohna Sohan, J-E.; Fages, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8, 1381-1384.
- [XXIV]Gbj, A.; Bichenkova E.V.; Walsh, L.; Savage, H.E.; Sardarian A.R.; Etchells, L.L.; Gulati A., Hawisa, S.; Douglas, K.T. *Lyb. J. Med.* **2009**, 4, 4, 152-159.
- [XXV] Chen, C.-Y.; Ito, Y.; Chiu, Y.-C.; Wu, W.-C.; Higashihara, T.; Ueda, M.; Chen, W.-C. *Polym. Chem. J. Polym. Sc. A: Polym. Chem.* **2012**, 50, 2, 297-305.
- [XXVI](a) Xu, Q.; Duong, H.M.; Wudl, F.; Yang, Y. *Appl. Phys. Lett.* **2004**, 85, 16, 3357-3359. (b) Wang, Z.; Xu, C.; Wang, W., Dong, X.; Zhao, B.; Ji, B. *Dyes and Pigments* **2011**, 92, 732-736.
- [XXVII]Watanabe, Y.; Uchimura, M.; Araoka, F.; Konishi, G.-I.; Watanabe, J.; Takezoe, H. *Appl. Phys. Express* **2009**, 2, 102501.
- [1] Lehn, J.-M. *Supramolecular chemistry: concepts and perspectives*, WILEY-VCH, Weinheim, **1995**, 271 p.
- [2] (a) Camacho, C.; Matías, J.C.; Cao, R.; Matos, M.; Chico, B.; Hernández, J.; Longo, M.A.; Sanromán, M.A. ; Villalonga, R.

- Langmuir* **2008**, *24*, 7654-7657. (b) Tung, C.-H.; Wu, L.-Z.; Zhang, L.-P.; Chen, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 39-47.
- [3] (a) Schrader, T. *J. Inclusion Phen. & Macrocyclic Chem.* **1999**, *34*, 117-129. (b) Consiglio, G.P.; Failla, S.; Finocchiaro, P. *Molecules* **2008**, *13*, 678-700.
- [4] (a) Abbel, R.; Grenier, C.; Pouderoijen, M.J.; Stouwdam, J.W.; Leclère, P.E.L.G.; Sijbesma, R.P.; Meijer, E.W.; Schenning, A.P.H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 833-843. (b) Kulikovska, O.; Goldenberg, L.M.; Stumpe, J. *Chem. Mat.* **2007**, *19*, 3343-3348. (c) Bernhardt, S.; Kastler, M.; Enkelmann, V.; Baumgarten, M.; Müllen K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6117-6128.
- [5] (a) Kalyanasundaram, K.; Thomas, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7, 2039-2044. (b) Dong, D.C.; Winnik, M.A. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2560-2565.
- [6] (a) Yang, M.-H.; Thrioathi, P.; Lee, K.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 19, 5028-5031. (b) Jung, H.S.; Park, M.; Han, D.Y.; Kim, E.; Lee, C.; Ham, S.; Kim, J.S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 15, 3378-3381.
- [7] (a) Huang, J.; Wu, Y.; Chen, Y.; Zhu, Z.; Yang, X.; Yang, C.J.; Wang, K.; Tan, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 401-404. (b) Masuko, M.; Ohtani, H.; Ebata, K.; Shimadzu, A. *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 23, 5409-5416.
- [8] (a) Duhamel, J. *Langmuir* **2012**, *28*, 6527-6538. (b) Cicchi, S.; Fabbrizzi, P.; Ghini, G.; Brandi, A.; Foggi, P.; Marcelli, A.; Righini, R.; Botta, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 754-764.
- [9] Szadkowska-Nicze, M.; Wolszczak, M.; Kroh, J.; Mayer, J. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *75*, 125-129.
- [10] Hrdlovič, P.; Chmela, Š. *J. Photochem. & Photobiol. A: Chem.* **1997**, *105*, 83-88.
- [11] (a) Pujari, S.R.; Kambale, M.D.; Bhosale, P.N.; Rao, P.M.R.; Patil, S.R. *Mat. Res. Bull.* **2002**, *37*, 1641-1649; (b) G.E. Johnson, *Macromolecules* **1980**, *13*, 839-844.
- [12] Hrdlovič, P.; Chmela, Š. *J. Photochem. & Photobiol. A: Chem.* **1998**, *118*, 137-142.
- [13] (a) Avis, A.; Porter, G. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* **1974**, *70*, 1057-1065. (b) Danko, M.; Hrdlovič, P.; Borsig, E. *Eur. Poly. J.* **2003**, *39*, 2175-2182.

- Langmuir* **2008**, *24*, 7654-7657. (b) Tung, C.-H.; Wu, L.-Z.; Zhang, L.-P.; Chen, B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 39-47.
- [3] (a) Schrader, T. *J. Inclusion Phen. & Macrocyclic Chem.* **1999**, *34*, 117-129. (b) Consiglio, G.P.; Failla, S.; Finocchiaro, P. *Molecules* **2008**, *13*, 678-700.
- [4] (a) Abbel, R.; Grenier, C.; Pouderoijen, M.J.; Stouwdam, J.W.; Leclère, P.E.L.G.; Sijbesma, R.P.; Meijer, E.W.; Schenning, A.P.H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 833-843. (b) Kulikovska, O.; Goldenberg, L.M.; Stumpe, J. *Chem. Mat.* **2007**, *19*, 3343-3348. (c) Bernhardt, S.; Kastler, M.; Enkelmann, V.; Baumgarten, M.; Müllen K. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6117-6128.
- [5] (a) Kalyanasundaram, K.; Thomas, J.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7, 2039-2044. (b) Dong, D.C.; Winnik, M.A. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 2560-2565.
- [6] (a) Yang, M.-H.; Thrioathi, P.; Lee, K.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 19, 5028-5031. (b) Jung, H.S.; Park, M.; Han, D.Y.; Kim, E.; Lee, C.; Ham, S.; Kim, J.S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 15, 3378-3381.
- [7] (a) Huang, J.; Wu, Y.; Chen, Y.; Zhu, Z.; Yang, X.; Yang, C.J.; Wang, K.; Tan, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 401-404. (b) Masuko, M.; Ohtani, H.; Ebata, K.; Shimadzu, A. *Nucleic Acids Res.* **1998**, *26*, 23, 5409-5416.
- [8] (a) Duhamel, J. *Langmuir* **2012**, *28*, 6527-6538. (b) Cicchi, S.; Fabbrizzi, P.; Ghini, G.; Brandi, A.; Foggi, P.; Marcelli, A.; Righini, R.; Botta, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 754-764.
- [9] Szadkowska-Nicze, M.; Wolszczak, M.; Kroh, J.; Mayer, J. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1993**, *75*, 125-129.
- [10] Hrdlovič, P.; Chmela, Š. *J. Photochem. & Photobiol. A: Chem.* **1997**, *105*, 83-88.
- [11] (a) Pujari, S.R.; Kambale, M.D.; Bhosale, P.N.; Rao, P.M.R.; Patil, S.R. *Mat. Res. Bull.* **2002**, *37*, 1641-1649; (b) G.E. Johnson, *Macromolecules* **1980**, *13*, 839-844.
- [12] Hrdlovič, P.; Chmela, Š. *J. Photochem. & Photobiol. A: Chem.* **1998**, *118*, 137-142.
- [13] (a) Avis, A.; Porter, G. *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* **1974**, *70*, 1057-1065. (b) Danko, M.; Hrdlovič, P.; Borsig, E. *Eur. Poly. J.* **2003**, *39*, 2175-2182.

- [14] Zeng, L.; Wu, J.; Dai, Q.; Liu, W.; Wang, P.; Lee, C.-S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 18, 4014-4017. (b) Dai, Q.; Liu, W.; Zhuang, X.; Wu, J.; Zhang, H.; Wang, P. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 6559-6564.
- [15] Ramos, A.S.F.; Techert, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 5176-5181.
- [16] Backes, C.; Mundloch, U.; Ebel, A.; Haucke, F.; Hirsch, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3314-3317.
- [17] Yip, H.-L.; Ma, H.; Jen, A. K.-Y.; Dong, J.; Parzik, B.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5672-5679.
- [18] Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5140-5144.
- [19] Rullens, F.; Devillers, M.; Laschewsky, A. *Macromol. Chem. & Phys.* **2004**, *205*, 1155 – 1166.
- [20] (a) Takahashi, K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013. (b) Shi, Y.; Wang, D.; Zhang, Z. *J. Photochem. & Photobiol. A, Chem.* **1995**, *91*, 3, 211-215.
- [21] Niwayama, S.; Kassir, A.S.; Zhao, T.; Sutton, R.B.; Altenberg, G.A. *Plos One* **2011**, *6*, 10, e26691.
- [22] (a) Hofkens, J.; Hotta, K.; Sasaki, K.; Masuhara, H.; Taniguchi, T.; Miyashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2741-2742. (b) Kokado, K.; Iwamura, T.; Chujo, Y. *Polymer J.* **2008**, *40*, 402-408. (c) Deepak, V.D.; Asha, S.K. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 11887-11897.
- [23] Lianos, P.; Viriot, M.-L.; Zana, R. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 1098-1101; V.D.; Asha, S.K. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 11887-11897.
- [24] (a) Aricha, B.; Fishov, I.; Cohen, Z.; Sikron, N.; Pesakhov, S.; Khozin-Goldberg, I.; Dagan, R.D.; Porat, N. *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 14, 4638-4644; b) Thomas, J.L.; Borden, K.A.; Tirell, D.A. *Macromol.* **1996**, *29*, 2570-2576.
- [25] Mohanambe, L.; Vasudevan, S. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 14345-14354.
- [26] Crawford, A.G.; Dwyer, A.D.; Liu, Z.; Steffen, A.; Beeby, A.; Pålsson, L.-O.; Tozer, D.J.; Marder, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13349-13362.
- [27] Modro, A.M.; Modro, T.A. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 890-894.
- [28] Ham, F.S. *Phys. Rev. B* **1973**, *8*, 2926-2944.
- [29] Ham, F.S. *Phys. Rev. B* **1973**, *8*, 2926-2944.
- [30] Modro, A.M.; Modro, T.A. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 890-894.
- [31] L.-O.; Tozer, D.J.; Marder, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13349-13362.
- [32] Crawford, A.G.; Dwyer, A.D.; Liu, Z.; Steffen, A.; Beeby, A.; Pålsson, L.-O.; Tozer, D.J.; Marder, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13349-13362.
- [33] Mohanambe, L.; Vasudevan, S. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 14345-14354.
- [34] (a) Aricha, B.; Fishov, I.; Cohen, Z.; Sikron, N.; Pesakhov, S.; Khozin-Goldberg, I.; Dagan, R.D.; Porat, N. *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 14, 4638-4644; b) Thomas, J.L.; Borden, K.A.; Tirell, D.A. *Macromol.* **1996**, *29*, 2570-2576.
- [35] Ramos, A.S.F.; Techert, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 5176-5181.
- [36] Backes, C.; Mundloch, U.; Ebel, A.; Haucke, F.; Hirsch, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3314-3317.
- [37] Yip, H.-L.; Ma, H.; Jen, A. K.-Y.; Dong, J.; Parzik, B.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5672-5679.
- [38] Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5140-5144.
- [39] Rullens, F.; Devillers, M.; Laschewsky, A. *Macromol. Chem. & Phys.* **2004**, *205*, 1155 – 1166.
- [40] (a) Takahashi, K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013. (b) Shi, Y.; Wang, D.; Zhang, Z. *J. Photochem. & Photobiol. A, Chem.* **1995**, *91*, 3, 211-215.
- [41] Niwayama, S.; Kassir, A.S.; Zhao, T.; Sutton, R.B.; Altenberg, G.A. *Plos One* **2011**, *6*, 10, e26691.
- [42] (a) Hofkens, J.; Hotta, K.; Sasaki, K.; Masuhara, H.; Taniguchi, T.; Miyashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2741-2742. (b) Kokado, K.; Iwamura, T.; Chujo, Y. *Polymer J.* **2008**, *40*, 402-408. (c) Deepak, V.D.; Asha, S.K. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 11887-11897.
- [43] Lianos, P.; Viriot, M.-L.; Zana, R. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 1098-1101; b) N.J. Turro, P.-L. Kuo *Langmuir* **1986**, *2*, 438-442. (c) Mizusaki, M.; Yusa, S.-I.; Kawanishi, S.; Morishima, Y. *Polymer* **2002**, *43*, 5865-5871.
- [44] (a) Aricha, B.; Fishov, I.; Cohen, Z.; Sikron, N.; Pesakhov, S.; Khozin-Goldberg, I.; Dagan, R.D.; Porat, N. *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 14, 4638-4644; b) Thomas, J.L.; Borden, K.A.; Tirell, D.A. *Macromol.* **1996**, *29*, 2570-2576.
- [45] Mohanambe, L.; Vasudevan, S. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 14345-14354.
- [46] Crawford, A.G.; Dwyer, A.D.; Liu, Z.; Steffen, A.; Beeby, A.; Pålsson, L.-O.; Tozer, D.J.; Marder, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13349-13362.
- [47] Modro, A.M.; Modro, T.A. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 890-894.
- [48] Ham, F.S. *Phys. Rev. B* **1973**, *8*, 2926-2944.

- [14] (a) Zeng, L.; Wu, J.; Dai, Q.; Liu, W.; Wang, P.; Lee, C.-S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 18, 4014-4017. (b) Dai, Q.; Liu, W.; Zhuang, X.; Wu, J.; Zhang, H.; Wang, P. *Anal. Chem.* **2011**, *83*, 6559-6564.
- [15] Ramos, A.S.F.; Techert, S. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, *5*, 5176-5181.
- [16] Backes, C.; Mundloch, U.; Ebel, A.; Haucke, F.; Hirsch, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3314-3317.
- [17] Yip, H.-L.; Ma, H.; Jen, A. K.-Y.; Dong, J.; Parzik, B.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5672-5679.
- [18] Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F.; Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5140-5144.
- [19] Rullens, F.; Devillers, M.; Laschewsky, A. *Macromol. Chem. & Phys.* **2004**, *205*, 1155 – 1166.
- [20] (a) Takahashi, K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013. (b) Shi, Y.; Wang, D.; Zhang, Z. *J. Photochem. & Photobiol. A, Chem.* **1995**, *91*, 3, 211-215.
- [21] Niwayama, S.; Kassir, A.S.; Zhao, T.; Sutton, R.B.; Altenberg, G.A. *Plos One* **2011**, *6*, 10, e26691.
- [22] (a) Hofkens, J.; Hotta, K.; Sasaki, K.; Masuhara, H.; Taniguchi, T.; Miyashita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2741-2742. (b) Kokado, K.; Iwamura, T.; Chujo, Y. *Polymer J.* **2008**, *40*, 402-408. (c) Deepak, V.D.; Asha, S.K. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 11887-11897.
- [23] Lianos, P.; Viriot, M.-L.; Zana, R. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 1098-1101; b) N.J. Turro, P.-L. Kuo *Langmuir* **1986**, *2*, 438-442. (c) Mizusaki, M.; Yusa, S.-I.; Kawanishi, S.; Morishima, Y. *Polymer* **2002**, *43*, 5865-5871.
- [24] (a) Aricha, B.; Fishov, I.; Cohen, Z.; Sikron, N.; Pesakhov, S.; Khozin-Goldberg, I.; Dagan, R.D.; Porat, N. *J. Bacteriol.* **2004**, *186*, 14, 4638-4644; b) Thomas, J.L.; Borden, K.A.; Tirell, D.A. *Macromol.* **1996**, *29*, 2570-2576.
- [25] Mohanambe, L.; Vasudevan, S. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 14345-14354.
- [26] Crawford, A.G.; Dwyer, A.D.; Liu, Z.; Steffen, A.; Beeby, A.; Pålsson, L.-O.; Tozer, D.J.; Marder, T.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13349-13362.
- [27] Modro, A.M.; Modro, T.A. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 890-894.
- [28] Ham, F.S. *Phys. Rev. B* **1973**, *8*, 2926-2944.

- [29] Zhang, Q.; Li, W.; Wang, J.; Zhang, S. *Polymer* **2008**, 49, 1191-1198.
- [30] ElMiloudi, K.; Benygzer, M.; Djadoun, S.; Sbirrazzuoli, N.; Geribaldi, S. *Macromol. Symp.* **2005**, 230, 39-50.
- [31] (a) Nyquist, R.A.; Fieder, S.L. *Vib. Spectr.* **1995**, 8, 365-386. (b) Mishra, A.K.; Chattopadhyay, O.K.; Sreedhan, B.; Raju, K.V.S.N. *Prog. Org. Coat.* **2006**, 231-243. (c) Hsu, S.-C.; Whang, W.-T.; Hung, C.-H.; Chiang, P.-C.; Hsiao, Y.-N. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, 206, 291-298.
- [32] (a) Weltman, J. K.; Szaro, R.P.; Frackelton, A.R. Jr.; Dowben, R.M.; Bunting, J.R.; Cathou, R.E. *J. Biol. Chem.* **1973**, 248, 9, 3173-3177. (b) Haque, Md. E.; Ray, S.; Chakrabarti, A. *J. Fluoresc.*, **2000**, 10, 1, 1-6. (c) Panda, D.; Bhattacharyya, B. *Eur. J. Biochem.* **1992**, 204, 783-787. (d) Winters, R.A.; Zukowski, J.; Ercal, N.; Matthews, R.H.; Spitz, D.R. *Anal. Biochem.* **1995**, 227, 14-21.
- [33] Yukawa, S.; Omayu, A.; Matsumoto, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, 210, 1776-1784.
- [34] Frahn, M.S.; Warman, J.M.; Abellon, R.D.; Luthjens, L.H. *Radiat. Phys. Chem.* **2001**, 60, 433-437.
- [35] Shown, I.; Ujihara, M.; Imae, T. *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, 352, 232-237.

- [29] Zhang, Q.; Li, W.; Wang, J.; Zhang, S. *Polymer* **2008**, 49, 1191-1198.
- [30] ElMiloudi, K.; Benygzer, M.; Djadoun, S.; Sbirrazzuoli, N.; Geribaldi, S. *Macromol. Symp.* **2005**, 230, 39-50.
- [31] (a) Nyquist, R.A.; Fieder, S.L. *Vib. Spectr.* **1995**, 8, 365-386. (b) Mishra, A.K.; Chattopadhyay, O.K.; Sreedhan, B.; Raju, K.V.S.N. *Prog. Org. Coat.* **2006**, 231-243. (c) Hsu, S.-C.; Whang, W.-T.; Hung, C.-H.; Chiang, P.-C.; Hsiao, Y.-N. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, 206, 291-298.
- [32] (a) Weltman, J. K.; Szaro, R.P.; Frackelton, A.R. Jr.; Dowben, R.M.; Bunting, J.R.; Cathou, R.E. *J. Biol. Chem.* **1973**, 248, 9, 3173-3177. (b) Haque, Md. E.; Ray, S.; Chakrabarti, A. *J. Fluoresc.*, **2000**, 10, 1, 1-6. (c) Panda, D.; Bhattacharyya, B. *Eur. J. Biochem.* **1992**, 204, 783-787. (d) Winters, R.A.; Zukowski, J.; Ercal, N.; Matthews, R.H.; Spitz, D.R. *Anal. Biochem.* **1995**, 227, 14-21.
- [33] Yukawa, S.; Omayu, A.; Matsumoto, A. *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, 210, 1776-1784.
- [34] Frahn, M.S.; Warman, J.M.; Abellon, R.D.; Luthjens, L.H. *Radiat. Phys. Chem.* **2001**, 60, 433-437.
- [35] Shown, I.; Ujihara, M.; Imae, T. *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, 352, 232-237.

**CONCLUSIONS
ET PERSPECTIVES**

PARTIE IV

PARTIE IV

**CONCLUSIONS
ET PERSPECTIVES**

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

CHAPITRE XI

CHAPITRE XI

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

XI.1 Bilan des acquis

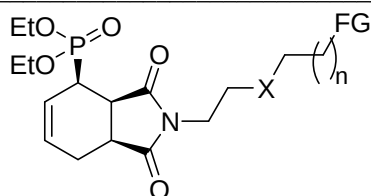
L'étude de la réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène et divers diénophiles a été complétée et les limites de cette réaction ont été mises en évidence. L'usage d'hétérodiénophiles, tels que les diénophiles nitroso, est nécessaire pour obtenir avec de bons rendements les cycloadduits correspondants. A l'inverse, l'utilisation de dérivés acétyléniques comme diénophiles donne des rendements faibles en cycloadduits mais permet l'accès après quelques étapes aux benzènes-phosphonates 2,3-disubstitués. L'usage de diénophiles carbonés cycliques, tels que les maléimides *N*-fonctionnalisés, permet l'obtention, avec des rendements modérés, de bicycles possédant une structure « demi-cage » d'intérêt pour la complexation de cations métalliques. Une série de maléimides *N*-fonctionnalisés par un bras carboné terminé par une autre fonction complexante de cations métalliques (FG) a été synthétisée dans le but d'obtenir, après Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle, une nouvelle famille de molécules comportant la structure « demi-cage » d'intérêt. D'autres dérivés fonctionnalisés ont été synthétisés par post-fonctionnalisation du cycloadduit avec FG = OH (**Figure XI.1**). Au sein de cette famille de molécules, les plus représentatives ont été testées comme ligands de cations métalliques par spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) en mode électrospray (ESI).

Deux ligands non fonctionnalisés (**Figure XI.2**) et possédant cette structure « demi-cage » particulière ont été utilisés pour la préparation de complexes d'Eu(III): les sites de coordination ainsi que la détermination du nombre de coordination autour de l'Eu(III) ont été mis en évidence par différentes méthodes analytiques telles que la spectroscopie IR, l'HRMS en mode ESI ainsi que par photoluminescence en mode émission. Le nombre de coordination autour de l'Eu(III) a aussi été déterminé par titrage en utilisant la photoluminescence de l'Eu(III) pour un ligand comportant un bras carboné terminé par une seconde fonction phosphonate (**Figure XI.1**, molécule **VII-12**).

XI.1 Bilan des acquis

L'étude de la réaction de Diels-Alder entre le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle et divers diénophiles a été complétée et les limites de cette réaction ont été mises en évidence. L'usage d'hétérodiénophiles, tels que les diénophiles nitroso, est nécessaire pour obtenir avec de bons rendements les cycloadduits correspondants. A l'inverse, l'utilisation de dérivés acétyléniques comme diénophiles donne des rendements faibles en cycloadduits mais permet l'accès après quelques étapes aux benzènes-phosphonates 2,3-disubstitués. L'usage de diénophiles carbonés cycliques, tels que les maléimides *N*-fonctionnalisés, permet l'obtention, avec des rendements modérés, de bicycles possédant une structure « demi-cage » d'intérêt pour la complexation de cations métalliques. Une série de maléimides *N*-fonctionnalisés par un bras carboné terminé par une autre fonction complexante de cations métalliques (FG) a été synthétisée dans le but d'obtenir, après Diels-Alder avec le 1-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle, une nouvelle famille de molécules comportant la structure « demi-cage » d'intérêt. D'autres dérivés fonctionnalisés ont été synthétisés par post-fonctionnalisation du cycloadduit avec FG = OH (**Figure XI.1**). Au sein de cette famille de molécules, les plus représentatives ont été testées comme ligands de cations métalliques par spectrométrie de masse haute résolution (HRMS) en mode électrospray (ESI).

Deux ligands non fonctionnalisés (**Figure XI.2**) et possédant cette structure « demi-cage » particulière ont été utilisés pour la préparation de complexes d'Eu(III): les sites de coordination ainsi que la détermination du nombre de coordination autour de l'Eu(III) ont été mis en évidence par différentes méthodes analytiques telles que la spectroscopie IR, l'HRMS en mode ESI ainsi que par photoluminescence en mode émission. Le nombre de coordination autour de l'Eu(III) a aussi été déterminé par titrage en utilisant la photoluminescence de l'Eu(III) pour un ligand comportant un bras carboné terminé par une seconde fonction phosphonate (**Figure XI.1**, molécule **VII-12**).



- X = CH₂, n = 1, FG = Me, **VII-5a**
 X = CH₂, n = 2, FG = Cl, **VII-5b**
 X = CH₂, n = 2, FG = CN, **VII-5c**
 X = CH₂, n = 2, FG = NHBoc, **VII-5d**
 X = CH₂, n = 0, FG = CCH, **VII-5e**
 X = CH₂, n = 2, FG = OH, **VII-5g**
 X = O, n = 1, FG = OH, **VII-5h**
 X = CH₂, n = 2, FG = Mal., **VII-5i**
 X = O, n = 1, FG = Mal., **VII-5j**
 X = CH₂, n = 2, FG = OCOCH₂CO₂CH₃, **VII-6**
 X = CH₂, n = 2, FG = OCO(C₅H₄N), **VII-7 and VII-8**
 X = CH₂, n = 2, FG = OPO(OEt)₂, **VII-9**
 X = CH₂, n = 2, FG = FtN, **VII-10**
 X = CH₂, n = 2, FG = I, **VII-11**
 X = CH₂, n = 2, FG = PO(OEt)₂, **VII-12**
 X = CH₂, n = 2, FG = NHCH₂(C₄H₄N), **VII-13**
 X = CH₂, n = 2, FG = NHCH₂N(Bn)₂, **VII-14**
 X = CH₂, n = 2, FG = N₃, **VII-15**
 X = CH₂, n = 2, FG = 4-phényl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl, **VII-17**

Figure XI.1 : Nouvelle famille de ligands phosphonés possédant une structure demi-cage.

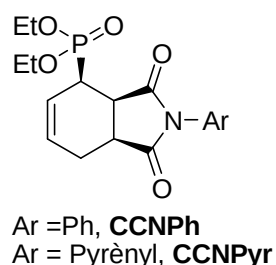


Figure XI.2 : Ligands CCNPh et CCNPyr.

Le 2-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle n'a pas pu être synthétisé en quantités raisonnables, malgré un nombre impressionnant de méthodes testées. Par contre, quelques diènes 1-phosphonés et 3,(4-di)-substitués ont été préparés par une méthodologie basée sur la réaction d'Horner-

Le 2-phosphono-1,3-butadiène de diéthyle n'a pas pu être synthétisé en quantités raisonnables, malgré un nombre impressionnant de méthodes testées. Par contre, quelques diènes 1-phosphonés et 3,(4-di)-substitués ont été préparés par une méthodologie basée sur la réaction d'Horner-

Figure XI.2 : Ligands CCNPh et CCNPyr.

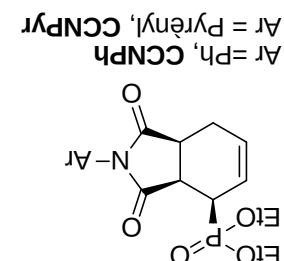
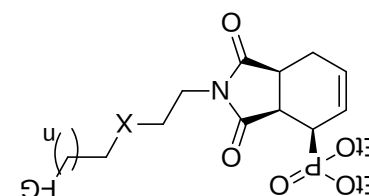


Figure XI.1 : Nouvelle famille de ligands phosphonés possédant une structure demi-cage.

- X = CH₂, n = 2, FG = 4-phényl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl, **VII-17**
 X = CH₂, n = 2, FG = N₃, **VII-15**
 X = CH₂, n = 2, FG = NHCH₂N(Bn)₂, **VII-14**
 X = CH₂, n = 2, FG = NHCH₂(C₄H₄N), **VII-13**
 X = CH₂, n = 2, FG = PO(OEt)₂, **VII-12**
 X = CH₂, n = 2, FG = I, **VII-11**
 X = CH₂, n = 2, FG = FtN, **VII-10**
 X = CH₂, n = 2, FG = OPO(OEt)₂, **VII-9**
 X = CH₂, n = 2, FG = OCO(C₅H₄N), **VII-7 and VII-8**
 X = CH₂, n = 2, FG = OCOCH₂CO₂CH₃, **VII-6**
 X = O, n = 1, FG = Mal., **VII-5j**
 X = CH₂, n = 2, FG = Mal., **VII-5i**
 X = O, n = 1, FG = OH, **VII-5h**
 X = CH₂, n = 2, FG = OH, **VII-5g**
 X = CH₂, n = 0, FG = CCH, **VII-5e**
 X = CH₂, n = 2, FG = NHBoc, **VII-5d**
 X = CH₂, n = 2, FG = CN, **VII-5c**
 X = CH₂, n = 2, FG = Cl, **VII-5b**
 X = CH₂, n = 1, FG = Me, **VII-5a**



Pour l'étude fondamentale des interactions non covalentes entre la matrice polymère hôte Copo C₆-H et des espèces invitées dans les matériaux hybrides ou de type « hôte / invité organique », il est nécessaire d'avoir un

En comparaison avec les dérivés esters phosphoniques, l'utilisation de groupements acides phosphoniques comme fonctions complexantes de cations métalliques est mieux décrite dans la littérature. La chimie des acides phosphoniques se révèle cependant délicate, car de par leurs propriétés intrinsèques telles que la polarité et l'acidité, la purification de ces composés est difficile, même parfois impossible. L'accès aux dérivés comportant une ou des fonctions acide(s) phosphonique(s) est aléatoire et les rendements globaux sont très faibles. Nous avons donc dû abandonner l'idée d'utiliser des acides phosphoniques libres comme « molécules invitées » (seules ou comme ligands de cations métalliques) dans la matrice polymère hôte du programme ARC. Des molécules comportant une fonction phosphonate de diéthyle ont été sélectionnées pour la préparation des matériaux supramoléculaires.

Figure XI.3 : Cycloadduits tricycliques obtenus par Diels-Alder avec le 2-cyclohexénylvinylphosphonate de diéthyle et 3 diénophiles représentatifs.

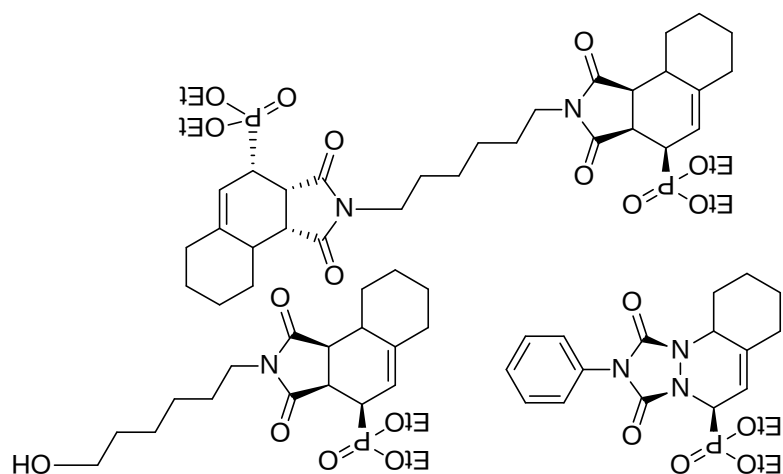


Figure XI.3.) Wadsworth-Emmons. De nouvelles structures tricycliques ont pu être obtenues par Diels-Alder avec un diène monocyclique phosphoné

Wadsworth-Emmons. De nouvelles structures tricycliques ont pu être obtenues par Diels-Alder avec un diène monocyclique phosphoné (**Figure XI.3**).

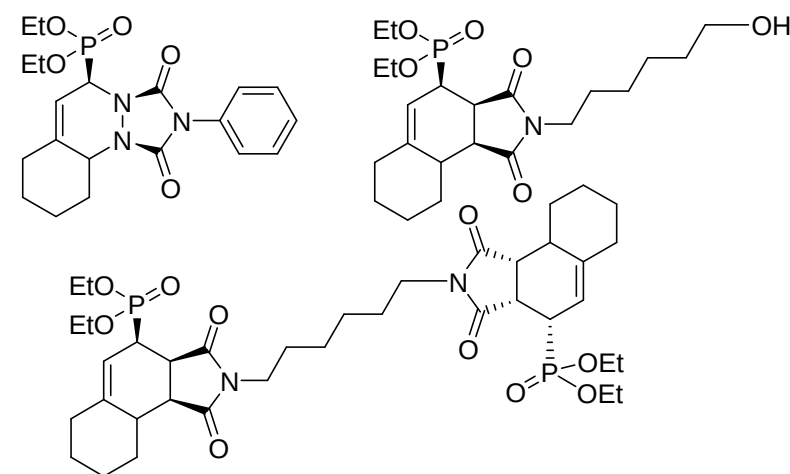


Figure XI.3 : Cycloadduits tricycliques obtenus par Diels-Alder avec le 2-cyclohexénylvinylphosphonate de diéthyle et 3 diénophiles représentatifs.

En comparaison avec les dérivés esters phosphoniques, l'utilisation de groupements acides phosphoniques comme fonctions complexantes de cations métalliques est mieux décrite dans la littérature. La chimie des acides phosphoniques se révèle cependant délicate, car de par leurs propriétés intrinsèques telles que la polarité et l'acidité, la purification de ces composés est difficile, même parfois impossible. L'accès aux dérivés comportant une ou des fonctions acide(s) phosphonique(s) est aléatoire et les rendements globaux sont très faibles. Nous avons donc dû abandonner l'idée d'utiliser des acides phosphoniques libres comme « molécules invitées » (seules ou comme ligands de cations métalliques) dans la matrice polymère hôte du programme ARC. Des molécules comportant une fonction phosphonate de diéthyle ont été sélectionnées pour la préparation des matériaux supramoléculaires.

Pour l'étude fondamentale des interactions non covalentes entre la matrice polymère hôte Copo C₆-H et des espèces invitées dans les matériaux hybrides ou de type « hôte / invité organique », il est nécessaire d'avoir un

groupement ou un élément permettant d'établir, avec une sensibilité appropriée, son insertion au cœur de la matrice polymère ainsi que des changements de propriétés visibles avec la variation du taux d'insertion de l'espèce invitée. Dans le cas d'invités inorganiques, différents sels et complexes d'Eu(III) ont été insérés dans le Copo C₆-H pour la préparation de matériaux hybrides mais ceux-ci n'ont pas montré de propriétés particulières qui pourraient être mises en valeur. Dans le cas d'invités organiques, le groupement pyrène s'est révélé être un bon groupement « senseur » pour étudier l'état d'agrégation de l'invité dans la matrice polymère ainsi que pour la détermination de la polarité de l'environnement autour du groupement pyrène. Par comparaison entre divers matériaux hôte / invité organique, Copo C₆-H / pyrène ou *N*-pyrényl-maléimide et PEG / cycloadduit CCNPyr, nous avons pu prouver au cours de notre étude que le groupement pyrène s'insère entre les chaînes alkyles dans la zone hydrophobe du Copo C₆-H tandis que le groupement phosphonate d'éthyle agirait comme une fonction d'ancrage au cœur de la partie hydrophile de la matrice polymère CopoC₆-H. Cette nouvelle molécule CCNPyr (**Figure XI.2**) pourrait donc être utilisée comme une sonde contenant un point d'ancrage (PO(OEt)₂) ciblant les régions hydrophiles et / ou les cations métalliques et pourrait permettre de déterminer le type d'environnement dans lequel la molécule est insérée, à proximité du point d'ancrage, dans des systèmes complexes.

Il n'en reste pas moins que nous avons sous-estimé la difficulté de travailler avec des molécules « invitées » phosphonées; celles-ci sont difficilement accessibles du point de vue synthétique, leur purification n'est pas aisée et de par leur polarité les rendements obtenus sont dans l'ensemble modérés. De plus, les post-fonctionnalisations des cycloadduits phosphonés restent limitées à cause de la sensibilité du groupement phosphonate de diéthyle aux bases et aux acides (Lewis ou Brönsted).

XI.2 Perspectives

Les limites de réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène **1** ont été testées avec différents diénophiles et la réactivité de ce diène semble comparable avec celle du penta-2,4-diénoate d'éthyle **2** comportant une fonction ester carboxylique (**Figure XI.4**). Quelques rares réactions de Diels-Alder sont décrites pour le diène **2**; ^[1] l'ajout d'un groupement

Les limites de réactivité du 1-phosphono-1,3-butadiène **1** ont été testées avec différents diénophiles et la réactivité de ce diène semble comparable avec celle du penta-2,4-diénoate d'éthyle **2** comportant une fonction ester carboxylique (**Figure XI.4**). Quelques rares réactions de Diels-Alder sont décrites pour le diène **2**; ^[1] l'ajout d'un groupement

XI.2 Perspectives

Il n'en reste pas moins que nous avons sous-estimé la difficulté de travailler avec des molécules « invitées » phosphonées; celles-ci sont difficilement accessibles du point de vue synthétique, leur purification n'est pas aisée et de par leur polarité les rendements obtenus sont dans l'ensemble modérés. De plus, les post-fonctionnalisations des cycloadduits phosphonés restent limitées à cause de la sensibilité du groupement phosphonate de diéthyle aux bases et aux acides (Lewis ou Brönsted).

groupement ou un élément permettant d'établir, avec une sensibilité appropriée, son insertion au cœur de la matrice polymère ainsi que des changements de propriétés visibles avec la variation du taux d'insertion de l'espèce invitée. Dans le cas d'invités inorganiques, différents sels et complexes d'Eu(III) ont été insérés dans le Copo C₆-H pour la préparation de matériaux hybrides mais ceux-ci n'ont pas montré de propriétés particulières qui pourraient être mises en valeur. Dans le cas d'invités organiques, le groupement pyrène s'est révélé être un bon groupement « senseur » pour étudier l'état d'agrégation de l'invité dans la matrice polymère ainsi que pour la détermination de la polarité de l'environnement autour du groupement pyrène. Par comparaison entre divers matériaux hôte / invité organique, Copo C₆-H / pyrène ou *N*-pyrényl-maléimide et PEG / cycloadduit CCNPyr, nous avons pu prouver au cours de notre étude que le groupement pyrène s'insère entre les chaînes alkyles dans la zone hydrophobe du Copo C₆-H tandis que le groupement phosphonate d'éthyle agirait comme une fonction d'ancrage au cœur de la partie hydrophile de la matrice polymère CopoC₆-H. Cette nouvelle molécule CCNPyr (**Figure XI.2**) pourrait donc être utilisée comme une sonde contenant un point d'ancrage (PO(OEt)₂) ciblant les régions hydrophiles et / ou les cations métalliques et pourrait permettre de déterminer le type d'environnement dans lequel la molécule est insérée, à proximité du point d'ancrage, dans des systèmes complexes.

Figure XI.4 Diènes **1** et **2** possédant des réactivités proches pour la réaction de Diels-Alder.

La solution la plus simple reste la fonctionnalisation de cycloadduits comportant une structure demi-cage. Au cours des études de complexation de cations métalliques par HRMS-ESI, nous avons mis en évidence qu'une seconde fonction phosphorée (phosphonate ou phosphate) présente sur les cycloadduits comportant une structure demi-cage permettait d'améliorer le pouvoir complexant du ligand. De par sa grande affinité avec le cation Ca^{2+} , le motif *gem*-bis-phosphonate, sous la forme d'acides phosphoniques, est présent dans de nombreuses molécules utilisées dans « l'industrie de l'eau » comme agents détartrant ^[3a] ou comme médicaments lors du traitement de l'ostéoporose ^[3b]; ce motif est aussi exploité en chimie médicinales pour mimier le groupement pyrophosphate sans être hydrolysable en conditions acides. ^[4] L'insertion du motif *gem*-bis-phosphonate de diéthyle comme fonction terminale sur un cycloadduit possédant une structure demi-cage pourrait donc permettre d'augmenter le pouvoir complexant de la molécule

donneur d'électrons en position 4 comme un méthyle permet d'améliorer la réactivité de ce diène dans la réaction de Diels-Alder. [2]

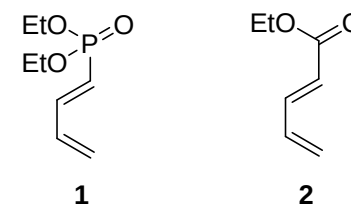


Figure XI.4 Diènes **1** et **2** possédant des réactivités proches pour la réaction de Diels-Alder.

Dans le but d'améliorer le pouvoir complexant de nos cycloadduits, trois solutions s'offrent à nous: 1) la synthèse de nouveaux diènes phosphorés, 2) la synthèse de nouveaux diénophiles, 3) la post-fonctionnalisation d'un cycloadduit accessible. Par comparaison avec les Diels-Alder réalisées avec le diène **2** ou ses dérivés, les diénophiles non testés précédemment dans la réaction de Diels-Alder avec le diène **1**, sont difficiles d'accès par la synthèse et non commerciaux. D'autre part, nous avons déjà essayé beaucoup d'échecs dans la synthèse de phosphonodiènes substitués.

La solution la plus simple reste la fonctionnalisation de cycloadduits comportant une structure demi-cage. Au cours des études de complexation de cations métalliques par HRMS-ESI, nous avons mis en évidence qu'une seconde fonction phosphorée (phosphonate ou phosphate) présente sur les cycloadduits comportant une structure demi-cage permettait d'améliorer le pouvoir complexant du ligand. De par sa grande affinité avec le cation Ca^{2+} , le motif *gem*-bis-phosphonate, sous la forme d'acides phosphoniques, est présent dans de nombreuses molécules utilisées dans « l'industrie de l'eau » comme agents détartrant ^[3a] ou comme médicaments lors du traitement de l'ostéoporose ^[3b]; ce motif est aussi exploité en chimie médicinale pour mimer le groupement pyrophosphate sans être hydrolysable en conditions acides. ^[4] L'insertion du motif *gem*-bis-phosphonate de diéthyle comme fonction terminale sur un cycloadduit possédant une structure demi-cage pourrait donc permettre d'augmenter le pouvoir complexant de la molécule

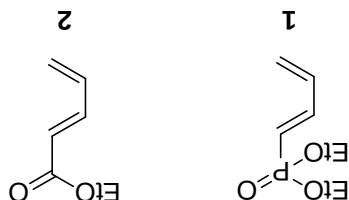


Figure XI.4 Diènes **1** et **2** possédant des réactivités proches pour la réaction de Diels-Alder.

donneur d'électrons en position 4 comme un méthyle permet d'améliorer la réactivité de ce diène dans la réaction de Diels-Alder.^[2]

(Figure XI.5). La difficulté de la synthèse décrite en Figure XI.5 résidera surtout dans la purification du cycloadduit triphosphoné.

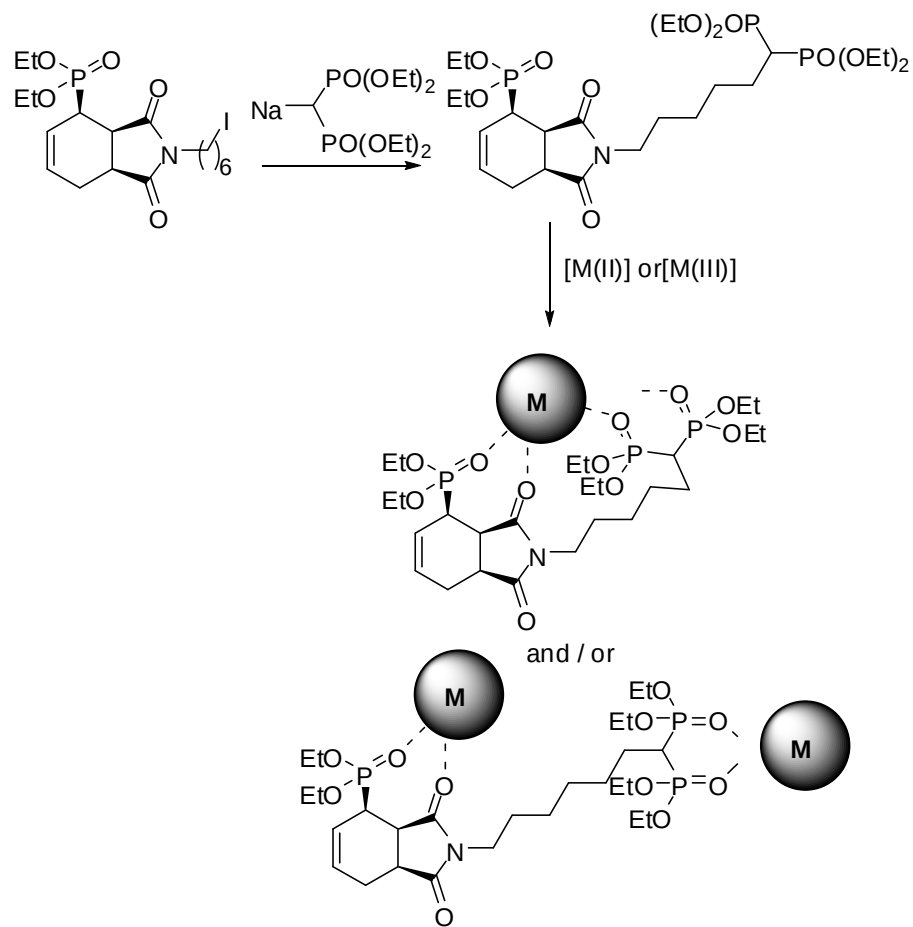


Figure XI.5 Préparation d'un cycloadduit avec structure demi-cage comportant le motif *gem*-bisphosphonate de diéthyle, par substitution nucléophile de l'atome d'iode par un sel sodique diposphoné.

Le cycloadduit **VII-11** avec un atome d'iode terminal (ou le cycloadduit **VII-5g** comportant un groupement alcool terminal) constituent des intermédiaires de synthèse pour l'obtention de ligands mixtes ou d'architectures supramoléculaires originales^[5] (Figure XI.1).

Une entité complexant un cation différent de celui complexé par la structure demi-cage (càd ni un cation divalent, ni un cation trivalent) pourrait être greffée en bout de chaîne du cycloadduit pour l'élaboration de nouveaux

(Figure XI.5). La difficulté de la synthèse décrite en Figure XI.5 résidera surtout dans la purification du cycloadduit triphosphoné.

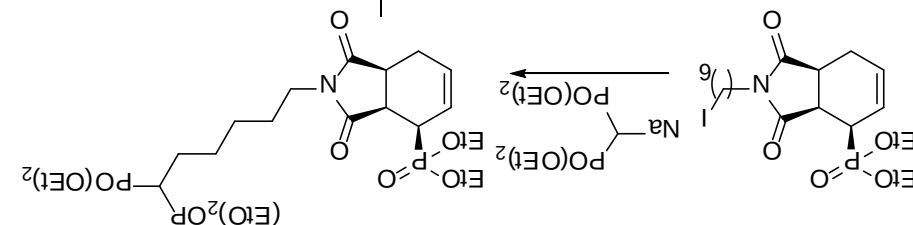


Figure XI.5 Préparation d'un cycloadduit avec structure demi-cage comportant le motif *gem*-bisphosphonate de diéthyle, par substitution nucléophile de l'atome d'iode par un sel sodique diposphoné.

Le cycloadduit **VII-11** avec un atome d'iode terminal (ou le cycloadduit **VII-5g** comportant un groupement alcool terminal) constituent des intermédiaires de synthèse pour l'obtention de ligands mixtes ou d'architectures supramoléculaires originales^[5] (Figure XI.1).

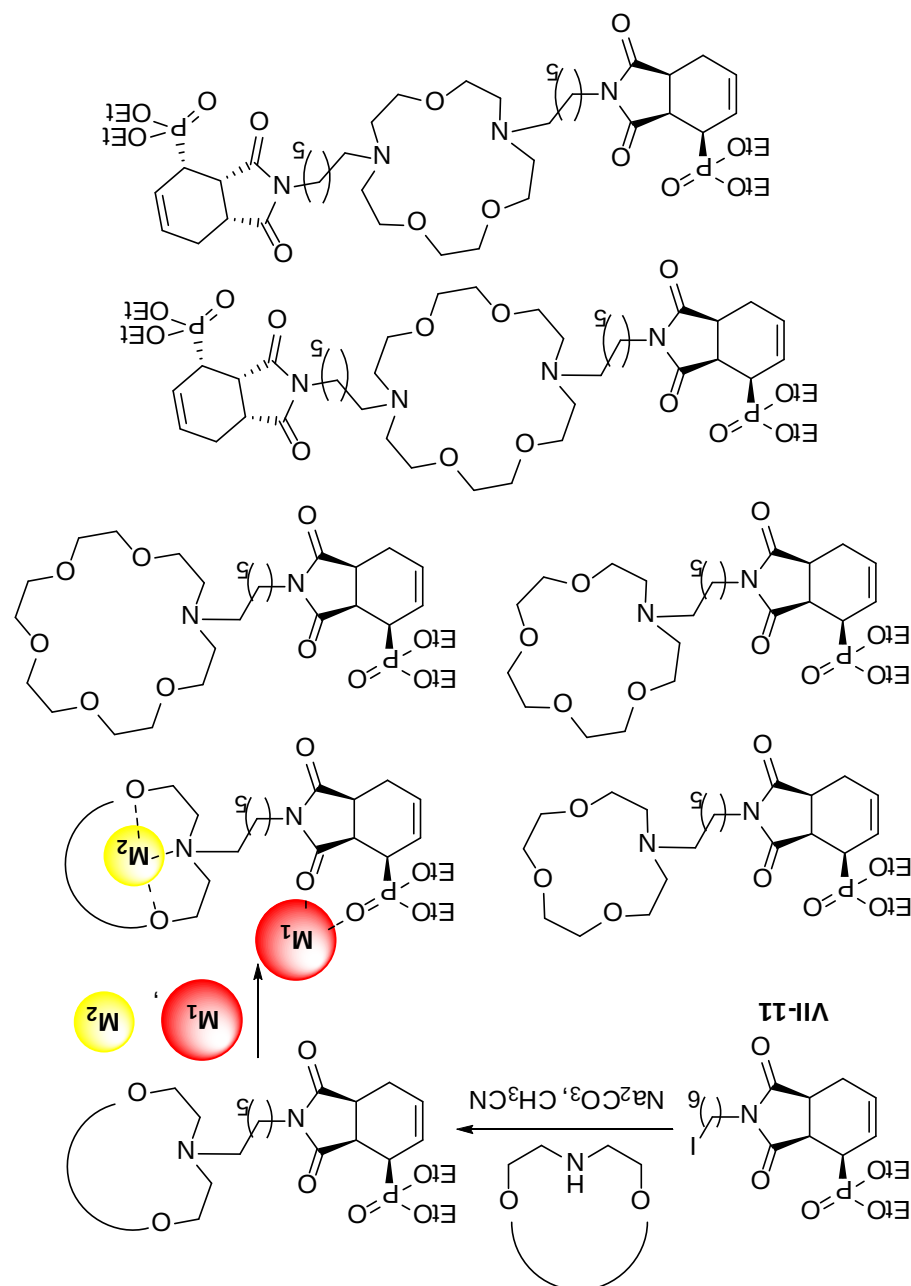
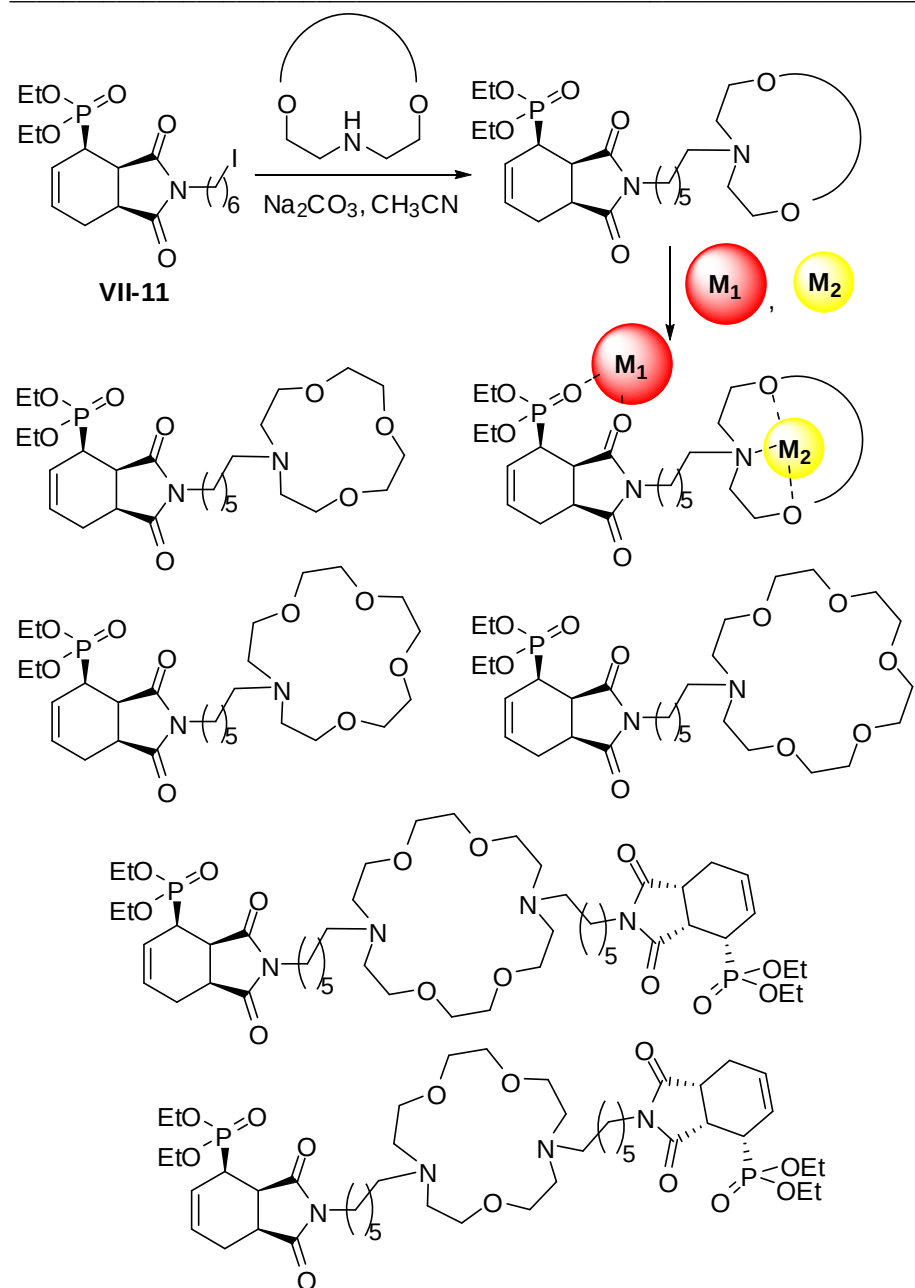
Une entité complexant un cation différent de celui complexé par la structure demi-cage (càd ni un cation divalent, ni un cation trivalent) pourrait être greffée en bout de chaîne du cycloadduit pour l'élaboration de nouveaux

ligands mixtes. L'entité choisie devra donc être de nature différente comparée à la structure demi-cage. Parmi la variété des entités supramoléculaires, les éthers couronnes et leurs dérivés ^[6] ont retenu notre attention pour des raisons de facilité de synthèse par comparaison avec d'autres entités telles que les calixarènes, les cyclodextrines, les porphyrines ou certains dendrimères.

Dans le cas de la fonctionnalisation du cycloadduit **VII-11**, l'entité supramoléculaire choisie doit posséder un motif amine nucléophile et la méthode d'introduction de ce nouveau motif doit rester douce pour conserver le cycle imide ainsi que le motif phosphonate de diéthyle présent sur la structure demi-cage. Des éthers couronnes et des cryptands comportant un ou deux groupements amines secondaires ou primaires pourraient être introduits sur le cycloadduit **VII-11** par substitution nucléophile de l'amine sur l'atome d'iode (**Figure XI.6**). Selon la taille et la composition du cycle additionnel éther couronne ou cryptand, une sélectivité, parmi les cations alcalins ou alcalinoterreux, pourrait être observée, ^[6] tandis que la structure demi-cage complexerait un cation métallique divalent ou trivalent.

Ligands mixtes. L'entité choisie devra donc être de nature différente comparée à la structure demi-cage. Parmi la variété des entités supramoléculaires, les éthers couronnes et leurs dérivés ^[6] ont retenu notre attention pour des raisons de facilité de synthèse par comparaison avec d'autres entités telles que les calixarènes, les cyclodextrines, les porphyrines ou certains dendrimères.

Dans le cas de la fonctionnalisation du cycloadduit **VII-11**, l'entité supramoléculaire choisie doit posséder un motif amine nucléophile et la méthode d'introduction de ce nouveau motif doit rester douce pour conserver le cycle imide ainsi que le motif phosphonate de diéthyle présent sur la structure demi-cage. Des éthers couronnes et des cryptands comportant un ou deux groupements amines secondaires ou primaires pourraient être introduits sur le cycloadduit **VII-11** par substitution nucléophile de l'amine sur l'atome d'iode (**Figure XI.6**). Selon la taille et la composition du cycle additionnel éther couronne ou cryptand, une sélectivité, parmi les cations alcalins ou alcalinoterreux, pourrait être observée, ^[6] tandis que la structure demi-cage complexerait un cation métallique divalent ou trivalent.



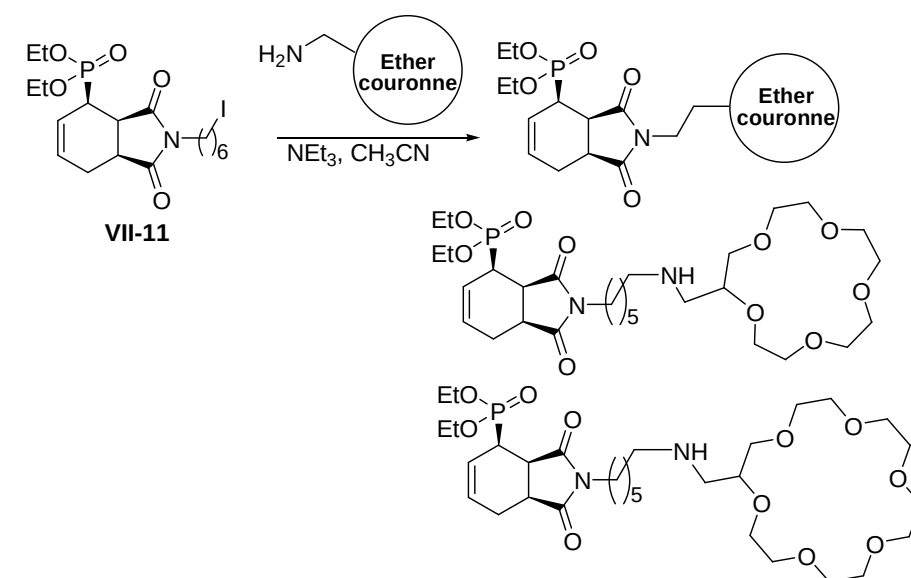
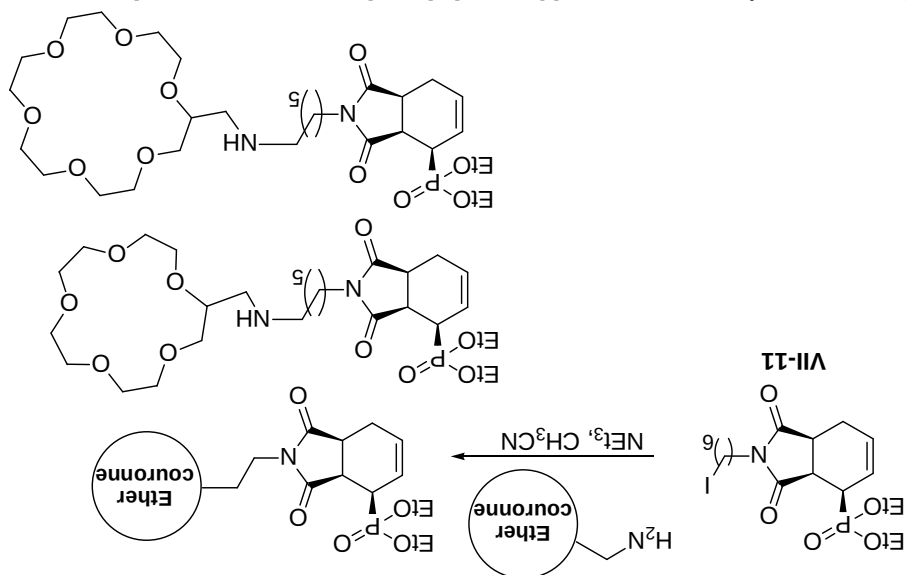


Figure XI.6 Préparation et petite librairie de ligands mixtes comportant la structure demi-cage ainsi qu'un motif cryptand ou éther couronne.

Dans le but d'augmenter la sélectivité de complexation du cation alcalin par le motif éther couronne, un bras de type oligoéthylène glycol terminé par un atome d'iode peut être ajouté sur le cycloadduit de départ. La synthèse de ce nouveau cycloadduit iodé s'inspire de la précédente synthèse de la molécule **VII-5h** (**Figure XI.1**) et la préparation du bras *O*-(2-aminoéthyl)-tétraéthylène glycol pourrait être réalisée à partir du tétraéthylèneglycol commercial.^[7] Après insertion du motif éther couronne, le cycloadduit fonctionnalisé forme un ligand mixte composé d'une structure demi-cage et d'un lariat (**Figure XI.7**).

Figure XI.6 Préparation et petite librairie de ligands mixtes comportant la structure demi-cage ainsi qu'un motif cryptand ou éther couronne.



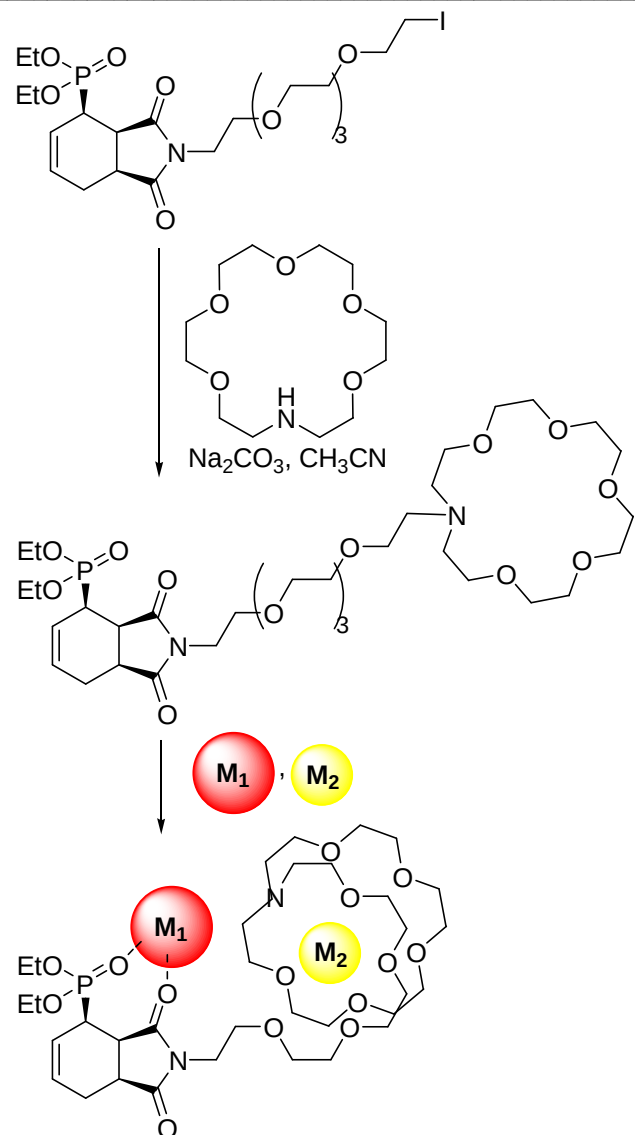
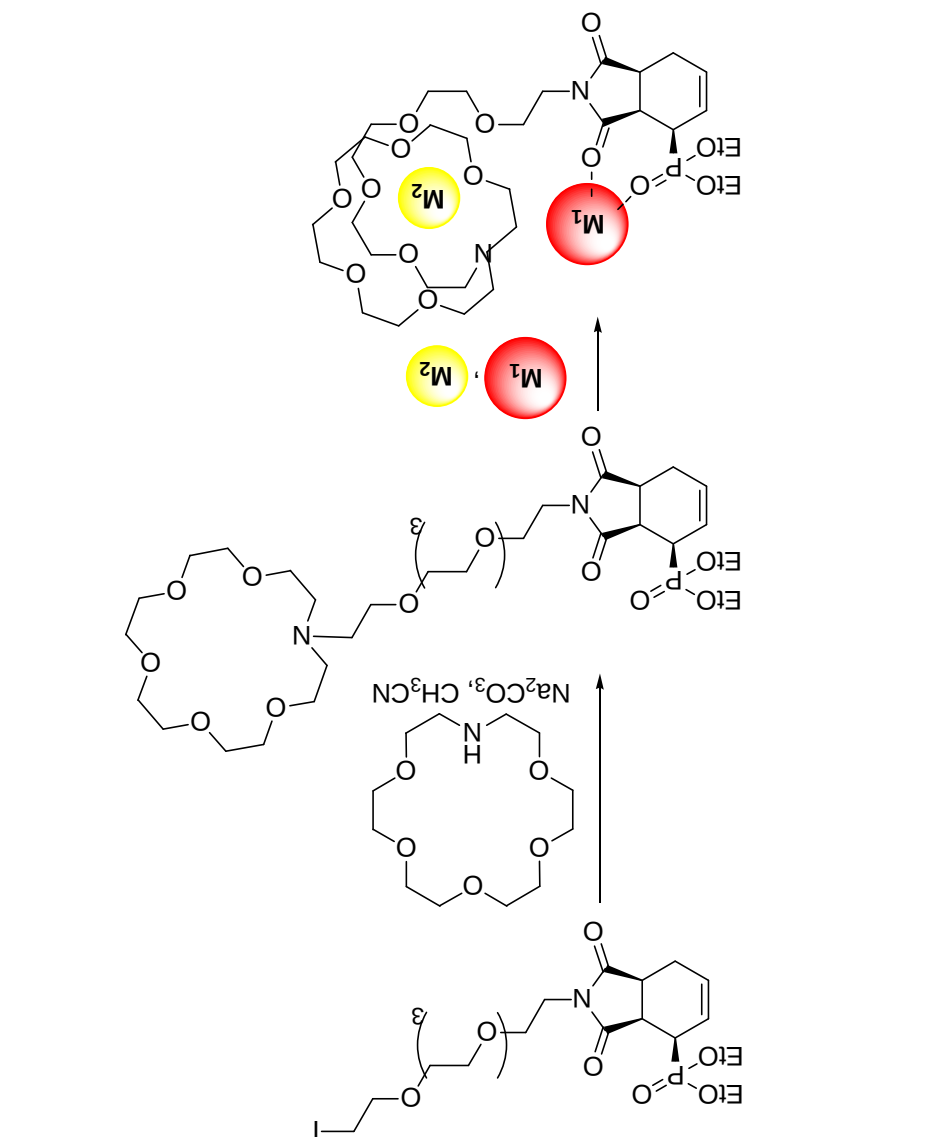


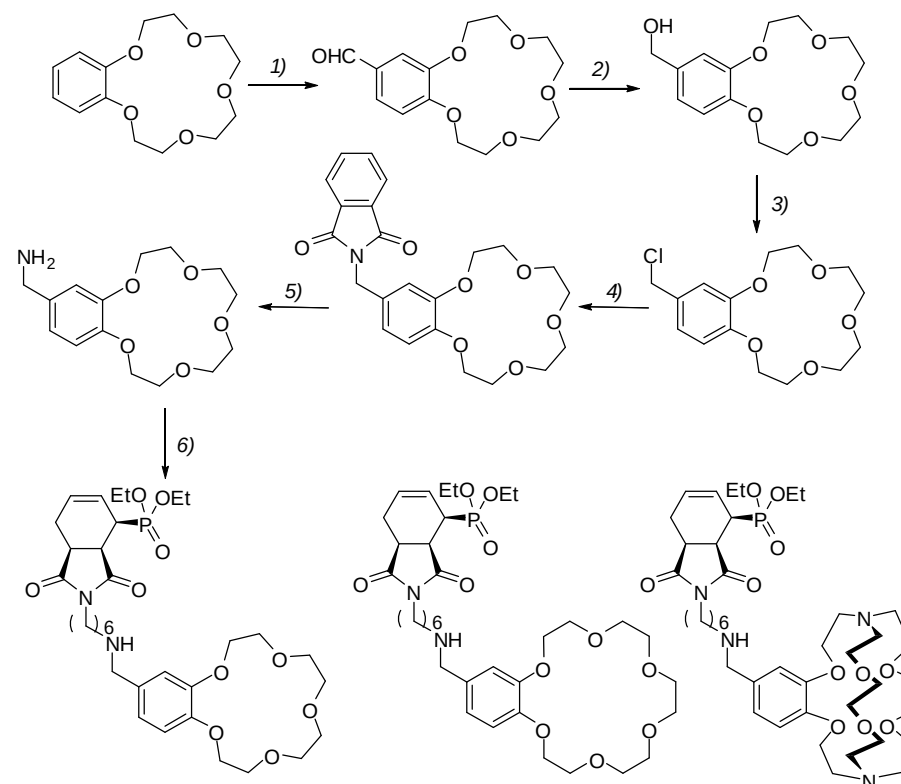
Figure XI.7 Préparation d'un ligand mixte comportant la structure demi-cage phosphonée ainsi qu'un motif lariat.

Une autre famille de ligands mixtes comportant un motif éther couronne ou cryptand avec un cycle aromatique fusionné peut aussi être synthétisée mais l'entité avec un bras terminé par une fonction amine

Une autre famille de ligands mixtes comportant un motif éther couronne ou cryptand avec un cycle aromatique fusionné peut aussi être synthétisée mais l'entité avec un bras terminé par une fonction amine phosphonée ainsi qu'un motif lariat.



primaire doit être au préalable synthétisée selon une procédure décrite dans la littérature (**Figure XI.8**).^[8]



Conditions réactionnelles :

- 1) 1,3,5,7-tétra-azatricyclo[5.1.1.1.3,5]décane, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 100°C , 24 h^[8]
- 2) NaBH_4 , EtOH, 0°C , 1,67 h^[8]
- 3) SOCl_2 , K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 0,75 h^[8]
- 4) Phtalimide de potassium, DMF, 90°C , 1 h^[8]
- 5) $\text{NH}_2\text{-NH}_2$, EtOH, chauffage, 2 h^[8]
- 6) Cycloadduit **VII-11**, NEt_3 , CH_3CN

Figure XI.8 Préparation et quelques exemples de ligands mixtes comportant la structure demi-cage phosphonée ainsi qu'un motif éther couronne ou cryptand avec un cycle aromatique fusionné.

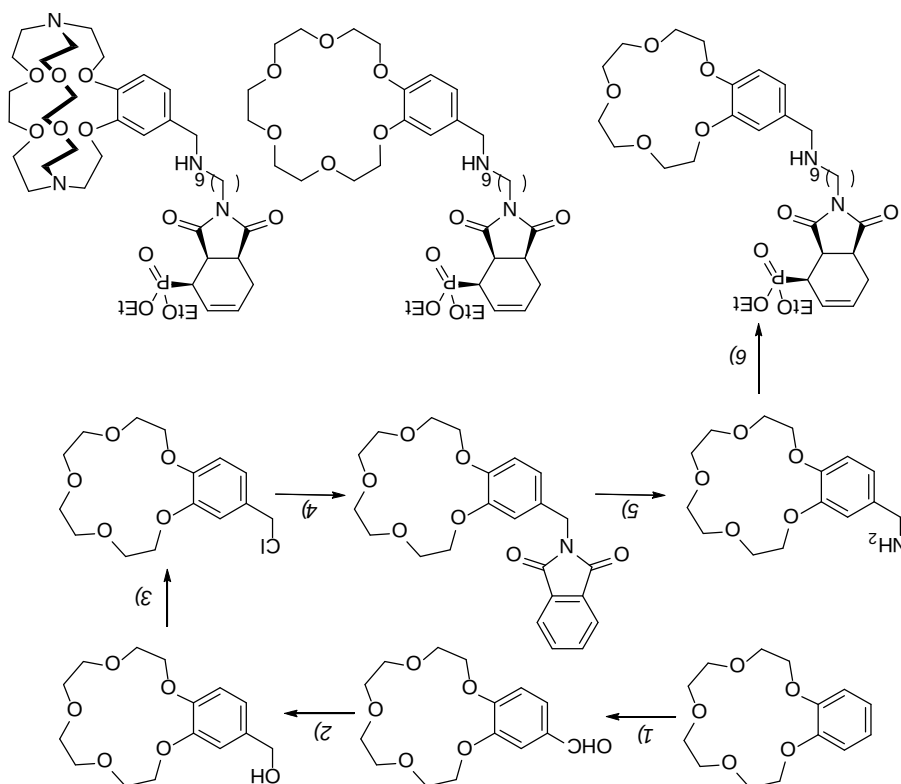
Comme précédemment: pour l'obtention de cycloadduit fonctionnalisé par un éther couronne de plus grande taille avec deux cycles aromatiques fusionnés, le précurseur aminé doit être synthétisé auparavant.

Comme précédemment: pour l'obtention de cycloadduit fonctionnalisé par un éther couronne de plus grande taille avec deux cycles aromatiques fusionnés, le précurseur aminé doit être synthétisé auparavant.

Figure XI.8 Préparation et quelques exemples de ligands mixtes comportant la structure demi-cage phosphonée ainsi qu'un motif éther couronne ou cryptand avec un cycle aromatique fusionné.

- 1) 1,3,5,7-tétra-azatricyclo[5.1.1.1.3,5]décane, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 100°C , 24 h^[8]
- 2) NaBH_4 , EtOH, 0°C , 1,67 h^[8]
- 3) SOCl_2 , K_2CO_3 , CH_2Cl_2 , 0°C , 0,75 h^[8]
- 4) Phtalimide de potassium, DMF, 90°C , 1 h^[8]
- 5) $\text{NH}_2\text{-NH}_2$, EtOH, chauffage, 2 h^[8]
- 6) Cycloadduit **VII-11**, NEt_3 , CH_3CN

Conditions réactionnelles :



primaire doit être au préalable synthétisée selon une procédure décrite dans la littérature (**Figure XI.8**).^[8]

Chapitre XI – Conclusions et Perspectives

Une nouvelle préparation du précurseur aminé est proposée en **figure XI.9** en 3 étapes et repose sur la protection sélective du groupement amine du 4(aminométhyl)benzène-1,2-diol par le groupement 2,2,2-trichloroéthylchloroformate (Troc). ^[9] La synthèse de ce même précurseur a déjà été décrite dans la littérature et a été réalisée en 6 étapes. ^[10]

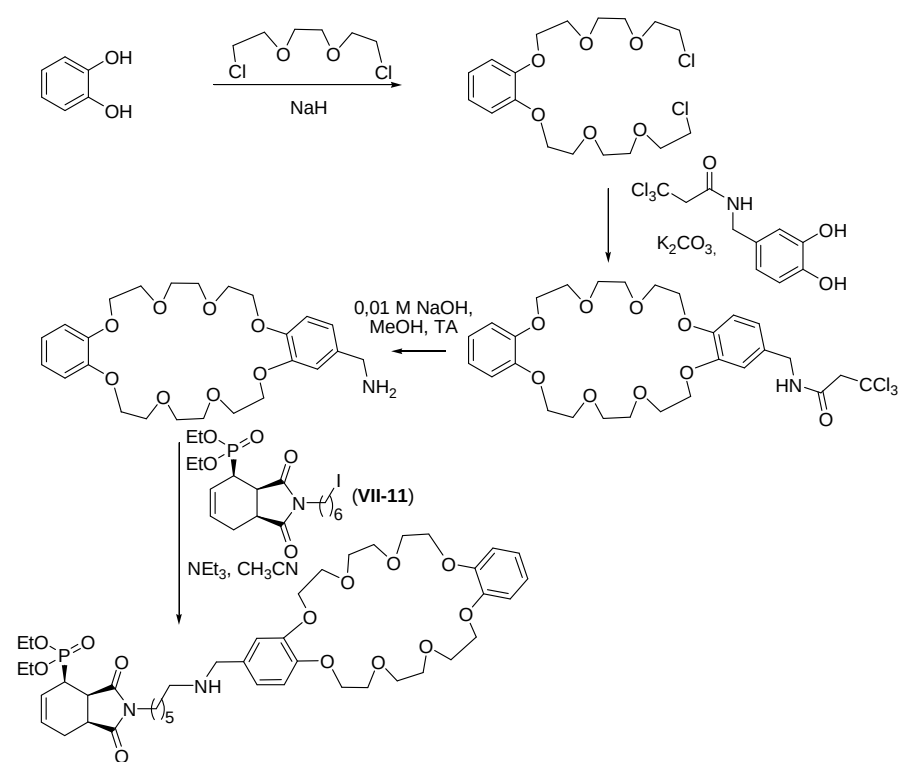
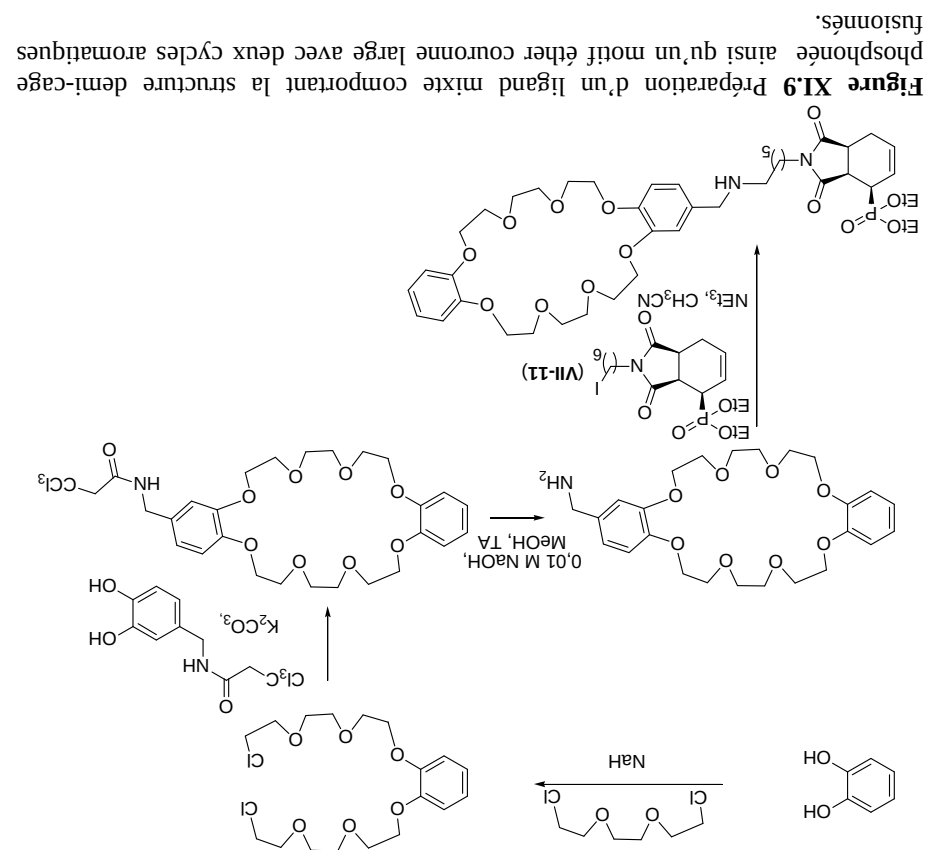


Figure XI.9 Préparation d'un ligand mixte comportant la structure demi-cage phosphonée ainsi qu'un motif éther couronne large avec deux cycles aromatiques fusionnés.



Une nouvelle préparation du précurseur aminé est proposée en **figure XI.9** en 3 étapes et repose sur la protection sélective du groupement amine du 4(aminométhyl)benzène-1,2-diol par le groupement 2,2,2-trichloroéthylchloroformate (Troc). ^[9] La synthèse de ce même précurseur a déjà été décrite dans la littérature et a été réalisée en 6 étapes. ^[10]

Le cycloadduit **VII-11** peut aussi être un template pour la préparation d'architectures supramoléculaires. Comme présenté en **figure XI.10**, la coordination d'un cation métallique divalent ou trivalent permettrait d'induire un mouvement moléculaire en passant d'une molécule plane à un trépied moléculaire en trois dimensions.

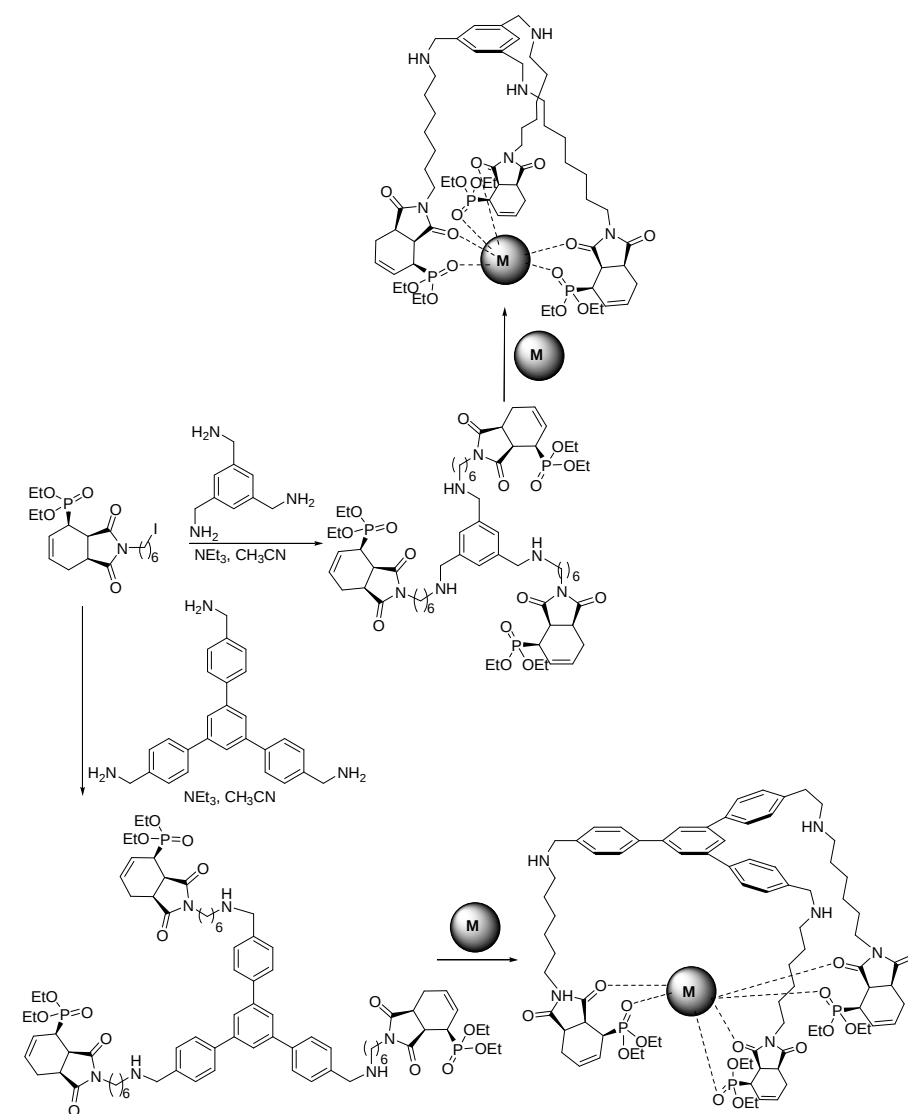
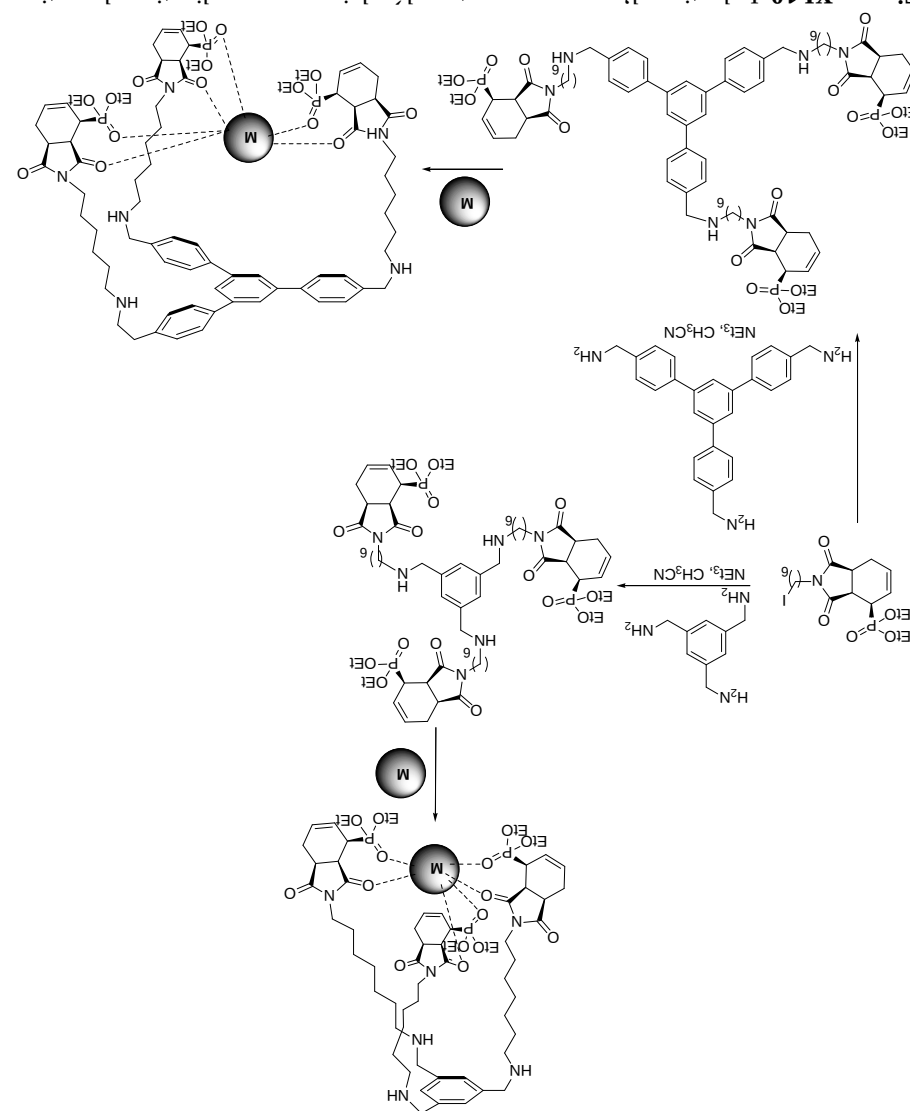


Figure XI.10 Induction d'un mouvement moléculaire par coordination du cation métallique par les 3 structures cages.

Figure XI.10 Induction d'un mouvement moléculaire par coordination du cation métallique par les 3 structures cages.



Le cycloadduit **VII-11** peut aussi être un template pour la préparation d'architectures supramoléculaires. Comme présenté en **figure XI.10**, la coordination d'un cation métallique divalent ou trivalent permettrait d'induire un mouvement moléculaire en passant d'une molécule plane à un trépied moléculaire en trois dimensions.

La modification de la géométrie de l'architecture supramoléculaire peut aussi être contrôlée par un stimulus externe comme la lumière à condition d'utiliser un motif azobenzène. Selon l'isomérisation de la liaison diaza et donc selon la géométrie de l'architecture supramoléculaire, un ou plusieurs cations métalliques pourront être chélatés par les deux structures demi-cage (**Figure XI.11**).

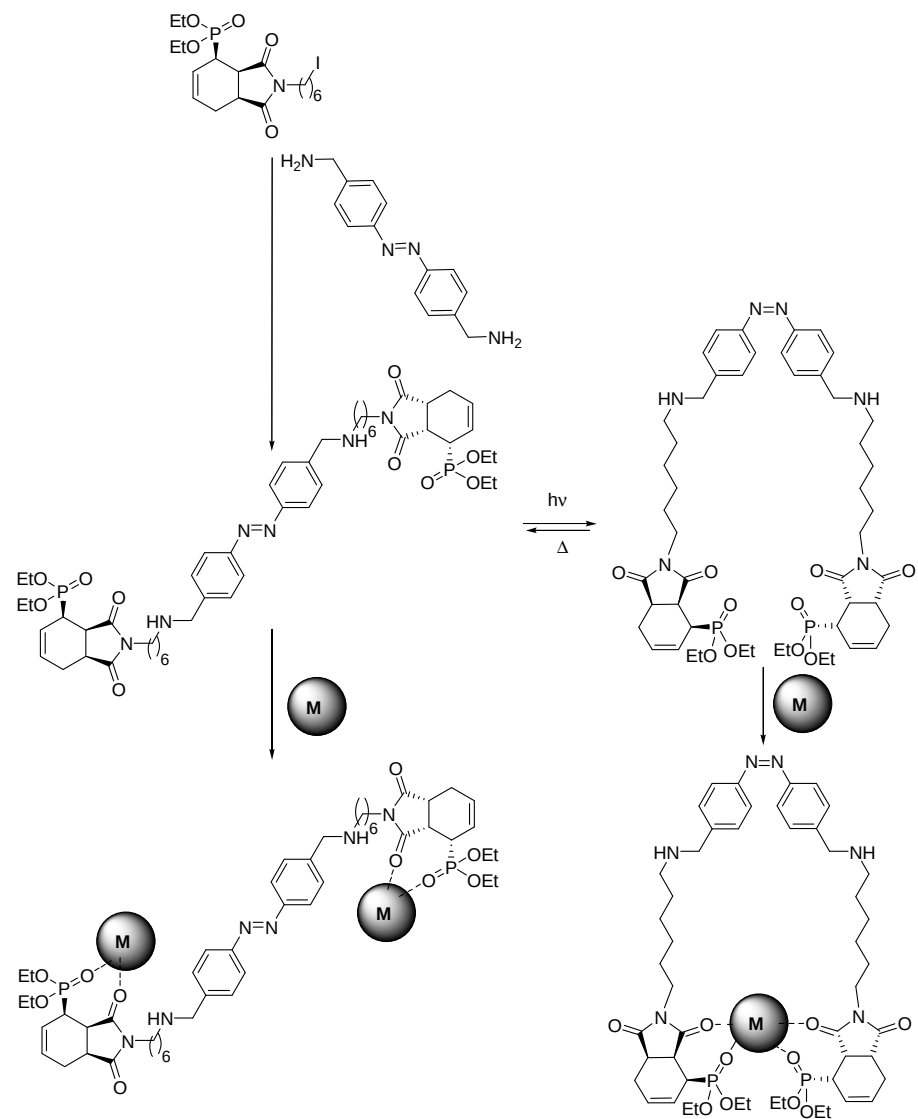
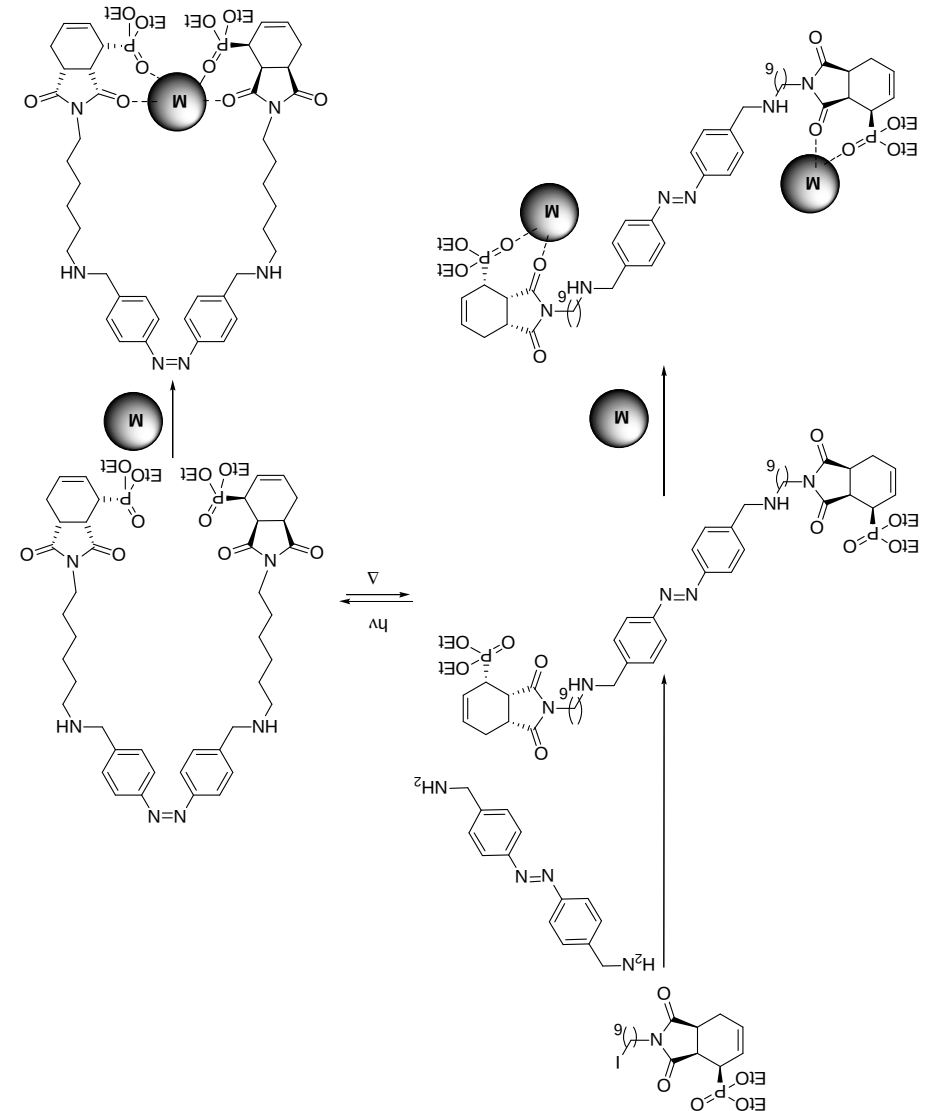


Figure XI.11 Interrupteur moléculaire répondant à la lumière et chélatant un ou plusieurs cations métalliques.

Figure XI.11 Interrupteur moléculaire répondant à la lumière et chélatant un ou plusieurs cations métalliques.



La modification de la géométrie de l'architecture supramoléculaire peut aussi être contrôlée par un stimulus externe comme la lumière à condition d'utiliser un motif azobenzène. Selon l'isomérisation de la liaison diaza et donc selon la géométrie de l'architecture supramoléculaire, un ou plusieurs cations métalliques pourront être chélatés par les deux structures demi-cage (**Figure XI.11**).

La difficulté de la synthèse d'une telle architecture supramoléculaire (**Figure XI.10**) résidera dans la préparation préalable du motif central comportant la liaison double N=N. En s'inspirant de la littérature et de la synthèse décrite en **figure XI.8**, une courte analyse rétrosynthétique est proposée en **figure XI.12**.^[11, 8]

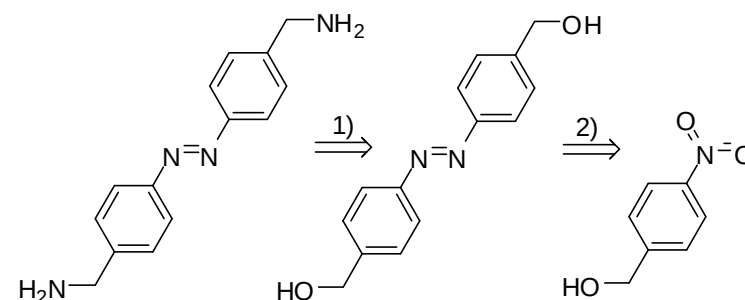
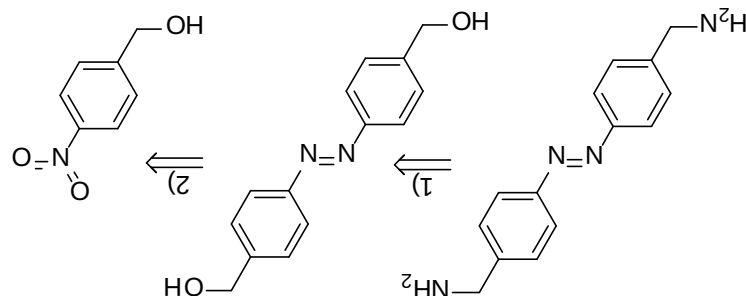


Figure XI.12 Analyse rétrosynthétique du motif servant à la préparation d'un interrupteur moléculaire (1) introduction du groupement amine I: par chloration de l'alcool puis par synthèse de Gabriel ; 2) formation de la liaison N=N par dimérisation de deux groupements nitro et réduction).

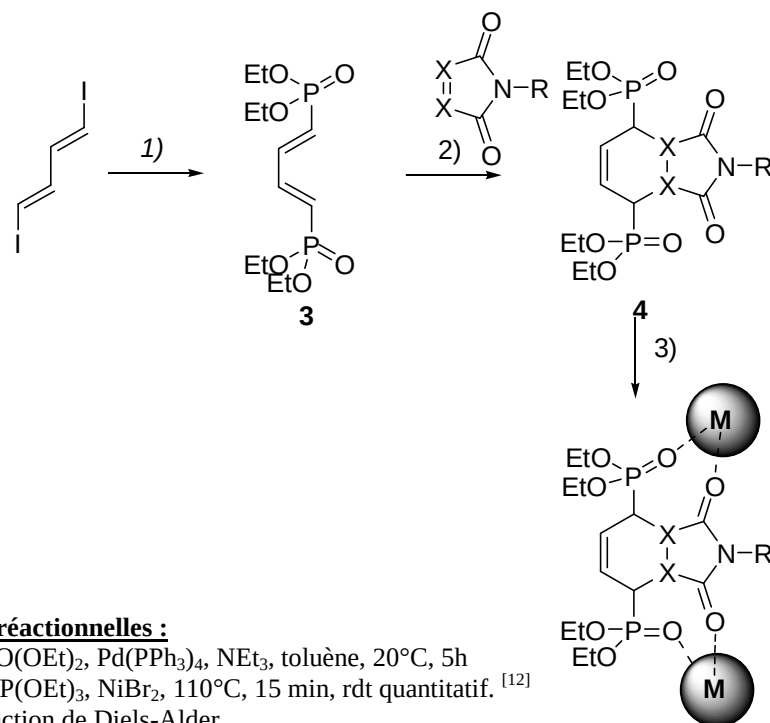
Pour diversifier les cycloadduits obtenus, il serait peut-être envisageable de préparer le diène 1,4-diphosphoné **3** (**Figure XI.13**).^[12] Malgré la présence d'un second groupement phosphonate appauvrissant le diène en électrons et d'après la comparaison avec son analogue carboxylé: l'hexa-2,4-diènedioate de diéthyle,^[13] le diène **3** devrait être capable de réagir avec des diénophiles tels que des composés nitroso^[13a] ou des diénophiles carbonés^[13b-d] tels que des maléimides^[13b]. On pourrait alors envisager la synthèse d'un bicyclic **4** comportant deux sites de complexation de cations métalliques (**Figure XI.13**), cependant le rendement en cycloadduit **4** restera probablement modéré de par la nature du diène (appauvri en électrons par les deux groupements phosphonates) ainsi que par l'encombrement stérique des groupements phosphonates.

Pour diversifier les cycloadduits obtenus, il serait peut-être envisageable de préparer le diène 1,4-diphosphoné **3** (**Figure XI.13**).^[12] Malgré la présence d'un second groupement phosphonate appauvrissant le diène en électrons et d'après la comparaison avec son analogue carboxylé: l'hexa-2,4-diènedioate de diéthyle,^[13] le diène **3** devrait être capable de réagir avec des diénophiles tels que des composés nitroso^[13a] ou des diénophiles carbonés^[13b-d] tels que des maléimides^[13b]. On pourrait alors envisager la synthèse d'un bicyclic **4** comportant deux sites de complexation de cations métalliques (**Figure XI.13**), cependant le rendement en cycloadduit **4** restera probablement modéré de par la nature du diène (appauvri en électrons par les deux groupements phosphonates) ainsi que par l'encombrement stérique des groupements phosphonates.

Figure XI.12 Analyse rétrosynthétique du motif servant à la préparation d'un interrupteur moléculaire (1) introduction du groupement amine I: par chloration de l'alcool puis par synthèse de Gabriel ; 2) formation de la liaison N=N par dimérisation de deux groupements nitro et réduction).



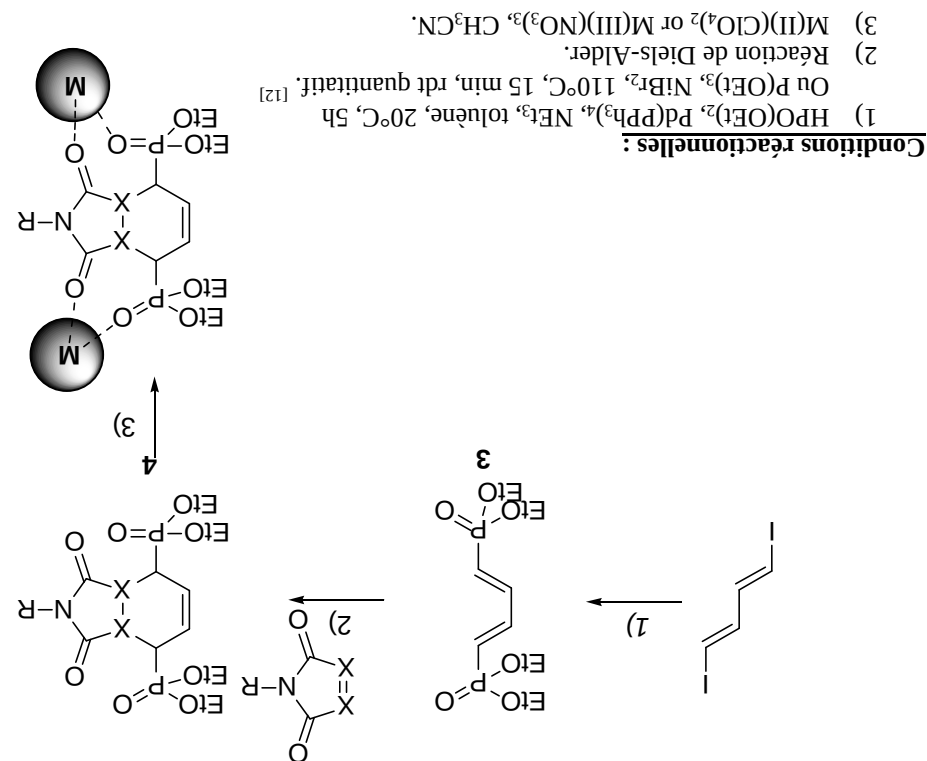
La difficulté de la synthèse d'une telle architecture supramoléculaire (**Figure XI.10**) résidera dans la préparation préalable du motif central comportant la liaison double N=N. En s'inspirant de la littérature et de la synthèse décrite en **figure XI.8**, une courte analyse rétrosynthétique est proposée en **figure XI.12**.^[11, 8]

**Conditions réactionnelles :**

- 1) $\text{HPO}(\text{OEt})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NEt_3 , toluène, 20°C , 5h
Ou $\text{P}(\text{OEt})_3$, NiBr_2 , 110°C , 15 min, rdt quantitatif. ^[12]
- 2) Réaction de Diels-Alder.
- 3) $\text{M}(\text{II})(\text{ClO}_4)_2$ or $\text{M}(\text{III})(\text{NO}_3)_3$, CH_3CN .

Figure XI.13 Préparation possible d'une structure comportant deux sites de coordination pour des cations métalliques à partir d'un diène bis-phosphoné.

Dans notre projet, la fonction phosphonate (ester de diéthyle ou dibenzyle) devait être le précurseur de la fonction acide phosphonique. Nous avons montré les difficultés de cette transformation et abandonné l'idée de travailler sur la fonction acide phosphonique. Les oxydes de phosphines ainsi que les phosphines sont également de bons groupements complexants. Les phosphines étant sensibles à manipuler, il est envisageable de préparer un diène substitué en position 1 par un groupement oxyde de phosphine, celui-ci étant après réaction de Diels-Alder, réductible en groupement phosphine (**Figure XI.14**). ^[14] Le couplage d'Hirao (couplage organométallique entre un halogénure vinylique et une phosphite de dialkyle en présence d'un catalyseur, le plus souvent à base de Pd^0) a précédemment été décrit sur le bromure vinylique ^[15] mais la préparation de diène possédant

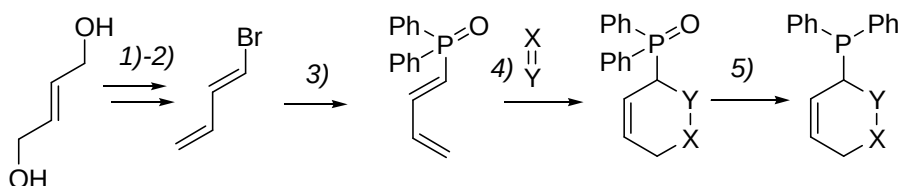
**Conditions réactionnelles :**

- 1) $\text{HPO}(\text{OEt})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NEt_3 , toluène, 20°C , 5h
Ou $\text{P}(\text{OEt})_3$, NiBr_2 , 110°C , 15 min, rdt quantitatif. ^[12]
- 2) Réaction de Diels-Alder.
- 3) $\text{M}(\text{II})(\text{ClO}_4)_2$ or $\text{M}(\text{III})(\text{NO}_3)_3$, CH_3CN .

Figure XI.13 Préparation possible d'une structure comportant deux sites de coordination pour des cations métalliques à partir d'un diène bis-phosphoné.

Dans notre projet, la fonction phosphonate (ester de diéthyle ou dibenzyle) devait être le précurseur de la fonction acide phosphonique. Nous avons montré les difficultés de cette transformation et abandonné l'idée de travailler sur la fonction acide phosphonique. Les oxydes de phosphines ainsi que les phosphines sont également de bons groupements complexants. Les phosphines étant sensibles à manipuler, il est envisageable de préparer un diène substitué en position 1 par un groupement oxyde de phosphine, celui-ci étant après réaction de Diels-Alder, réductible en groupement phosphine (**Figure XI.14**). ^[14] Le couplage d'Hirao (couplage organométallique entre un halogénure vinylique et une phosphite de dialkyle en présence d'un catalyseur, le plus souvent à base de Pd^0) a précédemment été décrit sur le bromure vinylique ^[15] mais la préparation de diène possédant

un groupement oxyde de phosphine n'a jusque là pas été décrit dans la littérature.



Conditions réactionnelles :

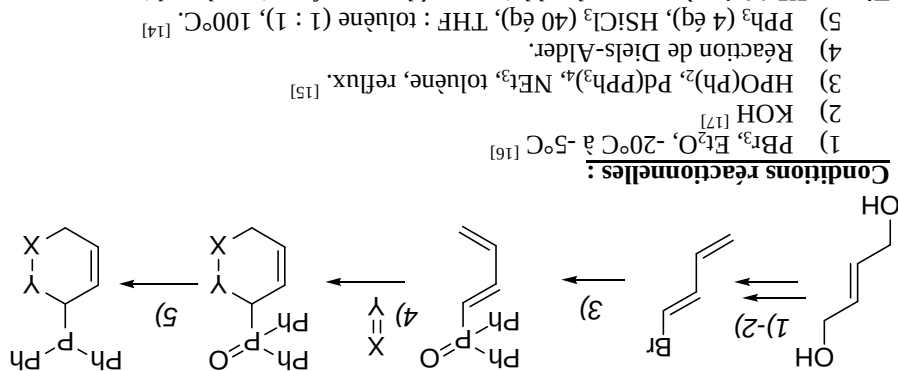
- 1) PBr_3 , Et_2O , -20°C à -5°C ^[16]
- 2) KOH ^[17]
- 3) $\text{HPO}(\text{Ph})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NEt_3 , toluène, reflux. ^[15]
- 4) Réaction de Diels-Alder.
- 5) PPh_3 (4 éq), HSiCl_3 (40 éq), THF : toluène (1 : 1), 100°C . ^[14]

Figure XI.14 Accès aux cycloadduits possédant une fonction phosphine.

L'utilisation du cycloadduit CCNPyr comportant une structure demi-cage ainsi qu'un groupement pyrène fluorescent (**Figure XI.15**) s'est révélée particulièrement intéressante comme sonde fluorescente permettant d'accéder à la polarité de l'environnement du motif pyrène situé à environ 0,9 nm du groupement d'ancrage phosphonate d'éthyle ciblant les cations métalliques et / ou les zones hydrophiles d'une matrice. Bien que moins fluorescente que la molécule pyrène, la sonde CCNPyr de par sa structure demi-cage, s'agrége peu et permet, avec des concentrations plus élevées comparées avec la molécule pyrène, d'accéder à l'information de polarité du milieu avoisinant le motif pyrène par analyse des spectres d'émission de systèmes complexes. Rappelons que lorsque la sonde s'agrége et lorsque des bandes excimères du pyrène apparaissent sur le spectre d'émission, l'évaluation de la polarité environnant le motif pyrène se retrouve alors faussée. L'addition d'une, ou de plusieurs, fonctions hydroxyles sur la sonde CCNPyr permettrait d'augmenter la solubilité de cette molécule dans des milieux polaires et / ou serait un point d'ancrage par liaison covalente sur des nanoparticules préalablement fonctionnalisées par des espaceurs terminés par des fonctions de type carboxyliques. Dans le second cas, la sonde CCNPyr pourrait être alors mieux dispersée empêchant ainsi son agrégation et diminuant la formation de bandes de type excimère sur le spectre d'émission. Sur le cycloadduit CCNPyr, la double liaison $\text{C}=\text{C}$ pourrait être fonctionnalisée. Malheureusement la *syn*-bishydroxylation, déjà testée sur le cycloadduit CCNPh (**Figure XI.2**), n'est pas possible sur le

L'utilisation du cycloadduit CCNPyr comportant une structure demi-cage ainsi qu'un groupement pyrène fluorescent (**Figure XI.15**) s'est révélée particulièrement intéressante comme sonde fluorescente permettant d'accéder à la polarité de l'environnement du motif pyrène situé à environ 0,9 nm du groupement d'ancrage phosphonate d'éthyle ciblant les cations métalliques et / ou les zones hydrophiles d'une matrice. Bien que moins fluorescente que la molécule pyrène, la sonde CCNPyr de par sa structure demi-cage, s'agrége peu et permet, avec des concentrations plus élevées comparées avec la molécule pyrène, d'accéder à l'information de polarité du milieu avoisinant le motif pyrène par analyse des spectres d'émission de systèmes complexes. Rappelons que lorsque la sonde s'agrége et lorsque des bandes excimères du pyrène apparaissent sur le spectre d'émission, l'évaluation de la polarité environnant le motif pyrène se retrouve alors faussée. L'addition d'une, ou de plusieurs, fonctions hydroxyles sur la sonde CCNPyr permettrait d'augmenter la solubilité de cette molécule dans des milieux polaires et / ou serait un point d'ancrage par liaison covalente sur des nanoparticules préalablement fonctionnalisées par des espaceurs terminés par des fonctions de type carboxyliques. Dans le second cas, la sonde CCNPyr pourrait être alors mieux dispersée empêchant ainsi son agrégation et diminuant la formation de bandes de type excimère sur le spectre d'émission. Sur le cycloadduit CCNPyr, la double liaison $\text{C}=\text{C}$ pourrait être fonctionnalisée. Malheureusement la *syn*-bishydroxylation, déjà testée sur le cycloadduit CCNPh (**Figure XI.2**), n'est pas possible sur le

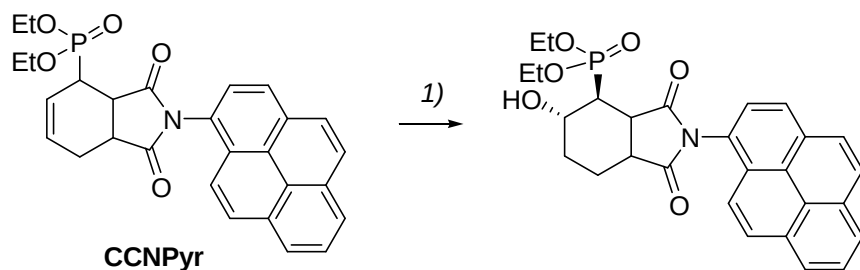
Figure XI.14 Accès aux cycloadduits possédant une fonction phosphine.



Littérature.

un groupement oxyde de phosphine n'a jusque là pas été décrit dans la

cycloadduit CCNPyr sans hydroxylation concomitante du groupement pyrène devenant alors moins fluorescent.^[19] L'addition sélective d'un groupement hydroxyle sur la double liaison C=C par hydroboration semble néanmoins possible (**Figure XI.15**).



Conditions réactionnelles :

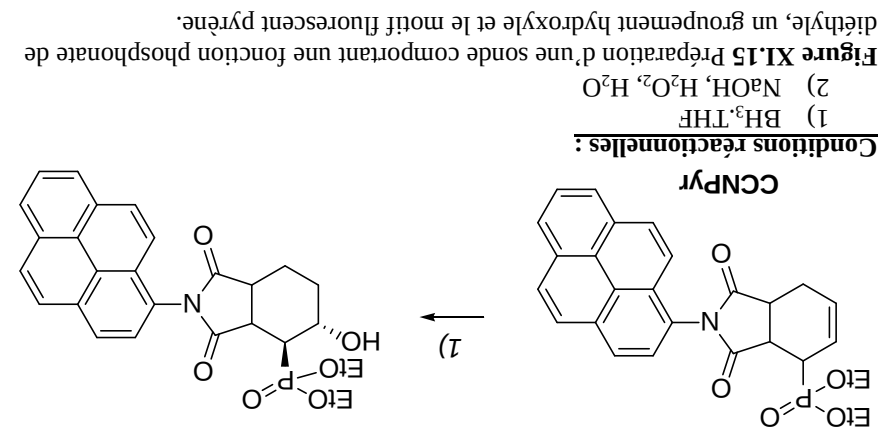
- 1) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$
- 2) NaOH , H_2O_2 , H_2O

Figure XI.15 Préparation d'une sonde comportant une fonction phosphonate de diéthyle, un groupement hydroxyle et le motif fluorescent pyrène.

Notons que peu de publications dans la littérature mentionnent l'augmentation de la fluorescence du motif pyrène par l'addition d'une autre espèce: l'équipe de G. Geddes a décrit récemment un système de plasmon de surface composé d'une solution de pyrène intercalée entre deux surfaces de quartz recouvertes de films de nanoparticules d'argent, nommées « SIFs: Silver Island Films ». ^[18] A l'exception de ce système particulier, la fluorescence du groupement pyrène ne peut pas être augmentée facilement. Il ne sera donc possible d'améliorer la luminescence de la sonde CCNPyr qu'en dispersant les agrégats, comme proposé précédemment, lors de la fonctionnalisation puis de la fixation de la sonde CCNPyr sur des nanoparticules.

L'introduction d'un ou deux complexes de Ru(II) luminescents par réaction de la fonction alcool du cycloadduit phosphoné **VII-5g** avec un ester *N*-hydroxysuccinimide (NHS) substituant une bipyridine ligand du Ru(II) peut être une solution alternative pour l'introduction d'un motif luminescent ^[20] et donc de la création d'une nouvelle sonde luminescente (**Figure XI.16**). Cette dernière sera stériquement plus encombrante en comparaison avec la sonde CCNPyr précédemment décrite.

cycloadduit CCNPyr sans hydroxylation concomitante du groupement pyrène devenant alors moins fluorescent.^[19] L'addition sélective d'un groupement hydroxyle sur la double liaison C=C par hydroboration semble néanmoins possible (**Figure XI.15**).



Conditions réactionnelles :

- 1) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$
- 2) NaOH , H_2O_2 , H_2O

Figure XI.15 Préparation d'une sonde comportant une fonction phosphonate de diéthyle, un groupement hydroxyle et le motif fluorescent pyrène.

Notons que peu de publications dans la littérature mentionnent l'augmentation de la fluorescence du motif pyrène par l'addition d'une autre espèce: l'équipe de G. Geddes a décrit récemment un système de plasmon de surface composé d'une solution de pyrène intercalée entre deux surfaces de quartz recouvertes de films de nanoparticules d'argent, nommées « SIFs: Silver Island Films ». ^[18] A l'exception de ce système particulier, la fluorescence du groupement pyrène ne peut pas être augmentée facilement. Il ne sera donc possible d'améliorer la luminescence de la sonde CCNPyr qu'en dispersant les agrégats, comme proposé précédemment, lors de la fonctionnalisation puis de la fixation de la sonde CCNPyr sur des nanoparticules.

L'introduction d'un ou deux complexes de Ru(II) luminescents par réaction de la fonction alcool du cycloadduit phosphoné **VII-5g** avec un ester *N*-hydroxysuccinimide (NHS) substituant une bipyridine ligand du Ru(II) peut être une solution alternative pour l'introduction d'un motif luminescent ^[20] et donc de la création d'une nouvelle sonde luminescente (**Figure XI.16**). Cette dernière sera stériquement plus encombrante en comparaison avec la sonde CCNPyr précédemment décrite.

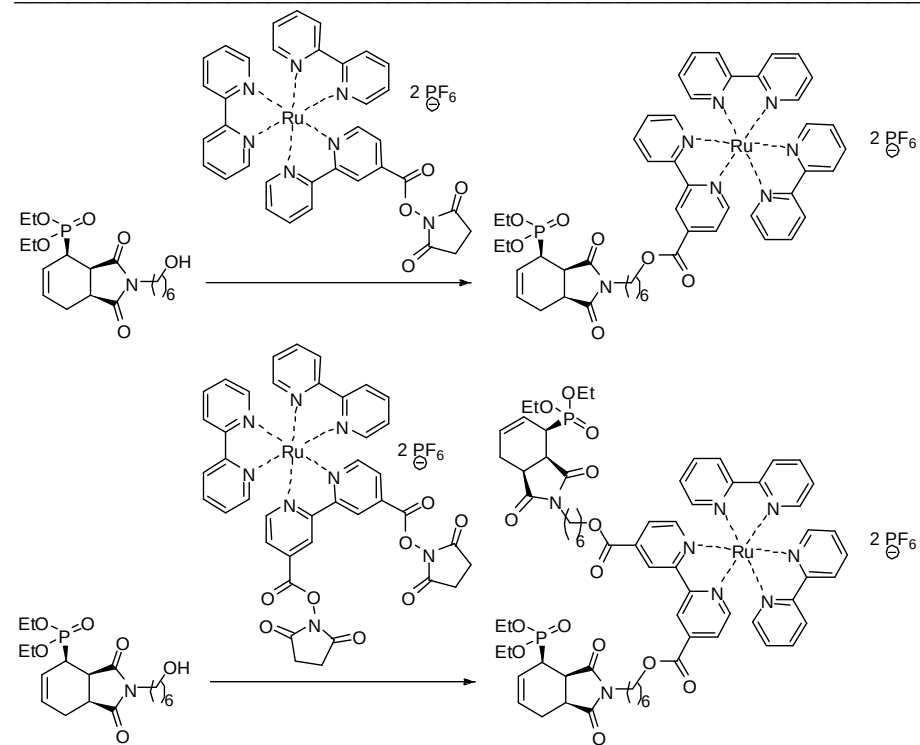


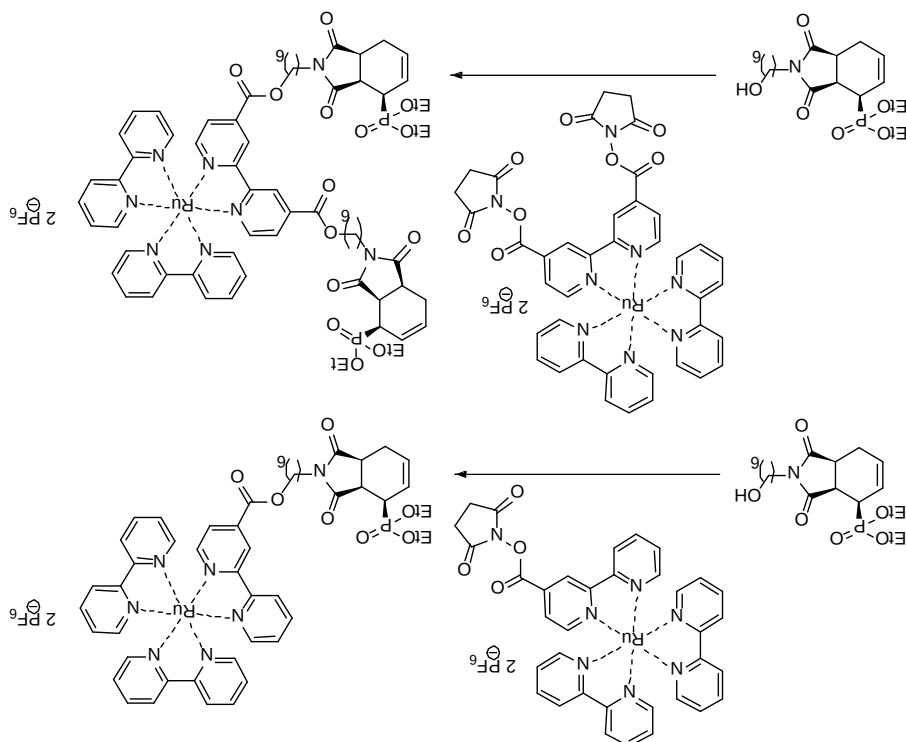
Figure XI.16 Vers de nouvelles sondes lumineuses.

L'ensemble des molécules comportant une structure demi-cage et un groupement additionnel chélatant de cations métalliques pourrait être testé en chimie médicinale (testing aléatoire) car celles-ci présentent une ou plusieurs fonctions phosphonate de diéthyle ainsi que des propriétés complexantes de cations métalliques divalents. En effet la fonction phosphonate de diéthyle est une fonction bioisotère de la fonction ester carboxylique ou peut être capable de mimer une fonction phosphate. De plus de nombreux systèmes biologiques sont régulés par des cations divalents.

On peut aussi imaginer des applications éventuelles dans la conception de nouveaux agents de contraste en imagerie médicale: par exemple, la structure demi-cage intervenant comme motif supplémentaire pour améliorer la complexation de métaux trivalents, tels que le Gd(III), emprisonnés dans des structures analogues à la DOTA (**Figure XI.17**).^[21] La solubilité en milieu polaire et / ou aqueux sera améliorée grâce à la fonction phosphonate.

L'ensemble des molécules comportant une structure demi-cage et un groupement additionnel chélatant de cations métalliques pourrait être testé en chimie médicinale (testing aléatoire) car celles-ci présentent une ou plusieurs fonctions phosphonate de diéthyle ainsi que des propriétés complexantes de cations métalliques divalents. En effet la fonction phosphonate de diéthyle est une fonction bioisotère de la fonction ester carboxylique ou peut être capable de mimer une fonction phosphate. De plus de nombreux systèmes biologiques sont régulés par des cations divalents. On peut aussi imaginer des applications éventuelles dans la conception de nouveaux agents de contraste en imagerie médicale: par exemple, la structure demi-cage intervenant comme motif supplémentaire pour améliorer la complexation de métaux trivalents, tels que le Gd(III), emprisonnés dans des structures analogues à la DOTA (**Figure XI.17**).^[21] La solubilité en milieu polaire et / ou aqueux sera améliorée grâce à la fonction phosphonate.

Figure XI.16 Vers de nouvelles sondes lumineuses.



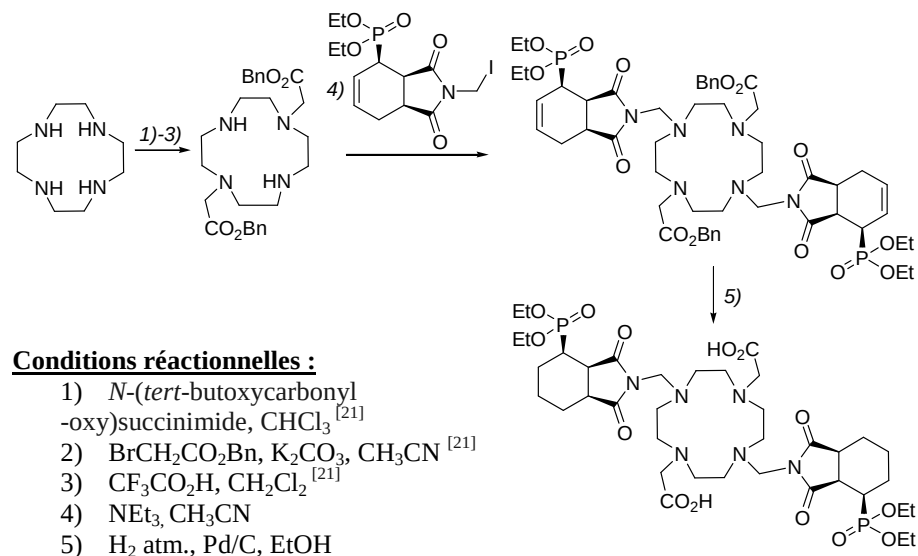


Figure XI.17 Préparation d'un analogue de la DOTA comportant deux motifs demi-cages phosphonées.

XI.3 Références bibliographiques

- [1] (a) Kresze, G. ; Firl, J. *Angew. Chem.* **1964**, 76, 439. (b) Cocker, W. McMurry, T.B.H.; Sainsbury, D.M. *J. Chem. Soc. Org* **1966**, 13, 1152-1155. (c) Newman, M.S.; Khanna, V.K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 10, 1921-1922.
- [2] (a) Anderson, M.B.; Willardsen, J.A.; Weiner, W.S.; Suzuki, K.; Halter, R.J.; Kim, I.C.; Reeder, M.; Yungai, A. (Myriad Pharmaceuticals, Inc., USA), US Patent 20100068197, **2010**, Chem. Abstr. **2010**, 152:381439. (b) Werner, Lukas *Tetrahedron* **2010**, 66, 21, 3761-3769. (b) Werner, L.; Hudlicky, J.R.; Wernerova, M.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* **2010**, 66, 21, 3761-3769. (c) Dauben, W.G.; Baker, W.R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 26, 2611-2614. (d) Abelman, M.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 50, 7389-7392. (e) Boger, D.L.; Botherton, C.E. *Tetrahedron* **1986**, 42, 11, 2777-2785.
- [3] (a) Browning F.H.; Fogler, H.S. *Langmuir* **1996**, 11, 4143-4152. (b) Galezowska, J.; Gumienka-Kontecka, E. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 1-48.
- [4] Szajnman, S.H. ; Montalvetti, A.; Wang, Y. ; Docampo, R.; Rodriguez, J.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3231-3235.

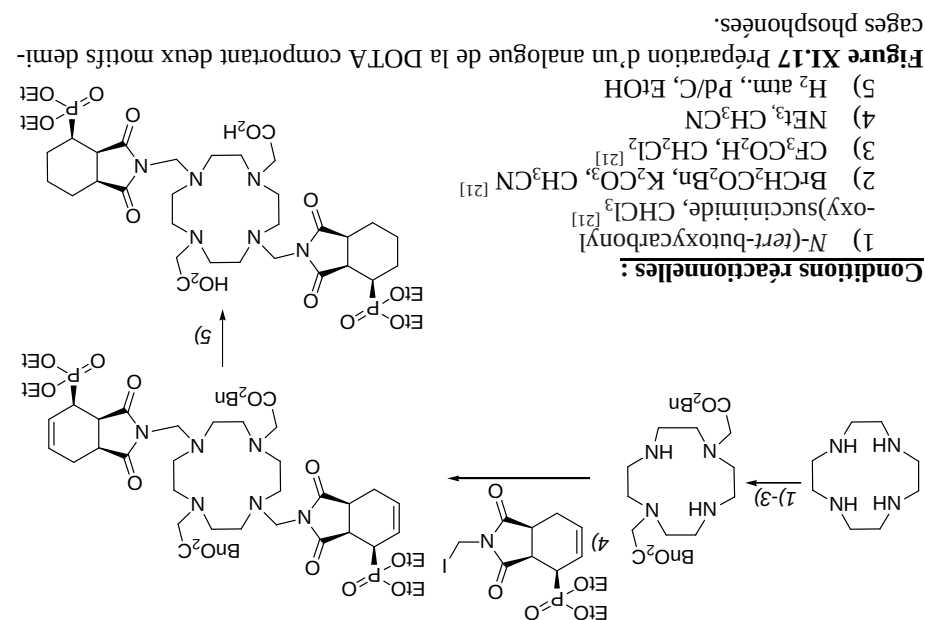


Figure XI.17 Préparation d'un analogue de la DOTA comportant deux motifs demi-cages phosphonées.

XI.3 Références bibliographiques

- [1] (a) Kresze, G. ; Firl, J. *Angew. Chem.* **1964**, 76, 439. (b) Cocker, W. McMurry, T.B.H.; Sainsbury, D.M. *J. Chem. Soc. Org* **1966**, 13, 1152-1155. (c) Newman, M.S.; Khanna, V.K. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 10, 1921-1922.
- [2] (a) Anderson, M.B.; Willardsen, J.A.; Weiner, W.S.; Suzuki, K.; Halter, R.J.; Kim, I.C.; Reeder, M.; Yungai, A. (Myriad Pharmaceuticals, Inc., USA), US Patent 20100068197, **2010**, Chem. Abstr. **2010**, 152:381439. (b) Werner, Lukas *Tetrahedron* **2010**, 66, 21, 3761-3769. (b) Werner, L.; Hudlicky, J.R.; Wernerova, M.; Hudlicky, T. *Tetrahedron* **2010**, 66, 21, 3761-3769. (c) Dauben, W.G.; Baker, W.R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 26, 2611-2614. (d) Abelman, M.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 50, 7389-7392. (e) Boger, D.L.; Botherton, C.E. *Tetrahedron* **1986**, 42, 11, 2777-2785.
- [3] (a) Browning F.H.; Fogler, H.S. *Langmuir* **1996**, 11, 4143-4152. (b) Galezowska, J.; Gumienka-Kontecka, E. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, 1-48.
- [4] Szajnman, S.H. ; Montalvetti, A.; Wang, Y. ; Docampo, R.; Rodriguez, J.B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 3231-3235.

- [5] Vogtle, F. *Supramolekulare Chemie*, 1989, Ed Teubner Studienbücher, Stuttgart.
- [6] Talanova, G.G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3550-3565.
- [7] Gartiser, T.; Selve, C.; Mansuy, L.; Robert, A.; Delpuech, J.-J. *J. Chem. Res., Miniprint*, **1984**, 9, 2672-2691.
- [8] Kryatova, O.P.; Kolchinski A.G.; Rybak-Akimova, E.V. *Tetrahedron* **2003**, 59, 231-239.
- [9] Woudenberg, R.C.; Coughlin, E.B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6311-6313.
- [10] (a) S.J. Cantrill, G.J. Youn, J.F. Stoddart; D.J. Williams *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6857-6872. (b) Zhu, K.; Zhang, M.; Wang, F.; Li, N.; Li, S.; Huang, F. *New J. Chem.* **2008**, 32, 11, 1827-1830.
- [11] Freundler *Bull. Soc. Chim. France* **1904**, 3, 31, 882 (0037-8968).
- [12] Trostyanskaya, I. G.; Titskiy, D. Y.; Anufrieva, E. A.; Borisenko, A. A.; Kazankova, M. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 11, 2095 – 2100.
- [13] (a) Horsewood, P.; Kirby, G.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 Org. Bioorg.* (1972-1999) **1980**, 1587-1591. (b) Farmer, E.H.; Warren F.L. *J. Chem. Soc.* **1929**, 897-909. (c) Achmatowitch, O.; Wrobel R. *Bulletin de l'Académie polonaise des Sciences classe 3 (Mathématiques, Astronomie, Physique, Chimie, Géologie, Géographie)* **1955**, 3, 557-564. (d) Freslan, G.; Lepage, Y. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, série C, Sciences Chimiques* **1975**, 280, 14, 961-963.
- [14] Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J.B. *Org Lett.* **2004**, 6, 4675-4678.
- [15] Xu, Y. ; Xia, J. ; Gua, H. *Synthesis* **1986**, 8, 691-692.
- [16] Duck, E.W. Jenkins, D. K.; Locke, J. M.; Wallis, S. R. *J. Chem. Soc. Section C: Organic*, **1969**, 227-230.
- [17] Klebanski; Ssorokina; Chawin Zh. *Obs. Khim.* **1947**, 17, 241.
- [18] Zhang, Y.; Aslan, K.; Previte, M.J.R.; Geddes, C.D. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, 458, 147-151.
- [19] Obenrender, F.G.; Dixon J.A. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 9, 1226-1229.
- [20] J.R. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy*, 4th printing, **2006**, Springer, XXVI, 954 p, chapter 20: Novel fluorophores, p 683-697.
- [21] De León-Rodríguez, L.M.; Kovacs; Z.; Esqueda-Oliva; A.C. Miranda-Olvera, A.D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6937-6940.
- [5] Vogtle, F. *Supramolekulare Chemie*, 1989, Ed Teubner Studienbücher, Stuttgart.
- [6] Talanova, G.G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3550-3565.
- [7] Gartiser, T.; Selve, C.; Mansuy, L.; Robert, A.; Delpuech, J.-J. *J. Chem. Res., Miniprint*, **1984**, 9, 2672-2691.
- [8] Kryatova, O.P.; Kolchinski A.G.; Rybak-Akimova, E.V. *Tetrahedron* **2003**, 59, 231-239.
- [9] Woudenberg, R.C.; Coughlin, E.B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6311-6313.
- [10] (a) S.J. Cantrill, G.J. Youn, J.F. Stoddart; D.J. Williams *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6857-6872. (b) Zhu, K.; Zhang, M.; Wang, F.; Li, N.; Li, S.; Huang, F. *New J. Chem.* **2008**, 32, 11, 1827-1830.
- [11] Freundler *Bull. Soc. Chim. France* **1904**, 3, 31, 882 (0037-8968).
- [12] Trostyanskaya, I. G.; Titskiy, D. Y.; Anufrieva, E. A.; Borisenko, A. A.; Kazankova, M. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 11, 2095 – 2100.
- [13] (a) Horsewood, P.; Kirby, G.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 Org. Bioorg.* (1972-1999) **1980**, 1587-1591. (b) Farmer, E.H.; Warren F.L. *J. Chem. Soc.* **1929**, 897-909. (c) Achmatowitch, O.; Wrobel R. *Bulletin de l'Académie polonaise des Sciences classe 3 (Mathématiques, Astronomie, Physique, Chimie, Géologie, Géographie)* **1955**, 3, 557-564. (d) Freslan, G.; Lepage, Y. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, série C, Sciences Chimiques* **1975**, 280, 14, 961-963.
- [14] Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J.B. *Org Lett.* **2004**, 6, 4675-4678.
- [15] Xu, Y. ; Xia, J. ; Gua, H. *Synthesis* **1986**, 8, 691-692.
- [16] Duck, E.W. Jenkins, D. K.; Locke, J. M.; Wallis, S. R. *J. Chem. Soc. Section C: Organic*, **1969**, 227-230.
- [17] Klebanski; Ssorokina; Chawin Zh. *Obs. Khim.* **1947**, 17, 241.
- [18] Zhang, Y.; Aslan, K.; Previte, M.J.R.; Geddes, C.D. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, 458, 147-151.
- [19] Obenrender, F.G.; Dixon J.A. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 9, 1226-1229.
- [20] J.R. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy*, 4th printing, **2006**, Springer, XXVI, 954 p, chapter 20: Novel fluorophores, p 683-697.
- [21] De León-Rodríguez, L.M.; Kovacs; Z.; Esqueda-Oliva; A.C. Miranda-Olvera, A.D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6937-6940.

- [5] Vogtle, F. *Supramolekulare Chemie*, 1989, Ed Teubner Studienbücher, Stuttgart.
- [6] Talanova, G.G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, 39, 3550-3565.
- [7] Gartiser, T.; Selve, C.; Mansuy, L.; Robert, A.; Delpuech, J.-J. *J. Chem. Res., Miniprint*, **1984**, 9, 2672-2691.
- [8] Kryatova, O.P.; Kolchinski A.G.; Rybak-Akimova, E.V. *Tetrahedron* **2003**, 59, 231-239.
- [9] Woudenberg, R.C.; Coughlin, E.B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 6311-6313.
- [10] (a) S.J. Cantrill, G.J. Youn, J.F. Stoddart; D.J. Williams *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6857-6872. (b) Zhu, K.; Zhang, M.; Wang, F.; Li, N.; Li, S.; Huang, F. *New J. Chem.* **2008**, 32, 11, 1827-1830.
- [11] Freundler *Bull. Soc. Chim. France* **1904**, 3, 31, 882 (0037-8968).
- [12] Trostyanskaya, I. G.; Titskiy, D. Y.; Anufrieva, E. A.; Borisenko, A. A.; Kazankova, M. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Bull.* **2001**, 50, 11, 2095 – 2100.
- [13] (a) Horsewood, P.; Kirby, G.W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 Org. Bioorg.* (1972-1999) **1980**, 1587-1591. (b) Farmer, E.H.; Warren F.L. *J. Chem. Soc.* **1929**, 897-909. (c) Achmatowitch, O.; Wrobel R. *Bulletin de l'Académie polonaise des Sciences classe 3 (Mathématiques, Astronomie, Physique, Chimie, Géologie, Géographie)* **1955**, 3, 557-564. (d) Freslan, G.; Lepage, Y. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences, série C, Sciences Chimiques* **1975**, 280, 14, 961-963.
- [14] Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J.B. *Org Lett.* **2004**, 6, 4675-4678.
- [15] Xu, Y. ; Xia, J. ; Gua, H. *Synthesis* **1986**, 8, 691-692.
- [16] Duck, E.W. Jenkins, D. K.; Locke, J. M.; Wallis, S. R. *J. Chem. Soc. Section C: Organic*, **1969**, 227-230.
- [17] Klebanski; Ssorokina; Chawin Zh. *Obs. Khim.* **1947**, 17, 241.
- [18] Zhang, Y.; Aslan, K.; Previte, M.J.R.; Geddes, C.D. *Chem. Phys. Lett.* **2008**, 458, 147-151.
- [19] Obenrender, F.G.; Dixon J.A. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 9, 1226-1229.
- [20] J.R. Lakowicz, *Principles of fluorescence spectroscopy*, 4th printing, **2006**, Springer, XXVI, 954 p, chapter 20: Novel fluorophores, p 683-697.
- [21] De León-Rodríguez, L.M.; Kovacs; Z.; Esqueda-Oliva; A.C. Miranda-Olvera, A.D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6937-6940.

XI.4 Publications des résultats de cette thèse

La plupart des résultats présentés dans ce manuscrit ont été décrits sous formes d'articles ou soumis pour la publication.

Articles publiés

1. Monbaliu, J.-C., Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. * Hetero Diels-Alder (HDA) reactions of 1-phosphono-1,3-butadienes with azo and nitrosodienophiles: an entry towards versatile heterocyclic synthons for aminophosphonic compounds. *Target in Heterocyclic System (THS), Reviews and Accounts on Heterocyclic Chemistry*, **2010**, volume 14, p 49-78, éditeurs O.A. Attanasi, D. Spinelli, Société Italienne de Chimie, Division de Chimie Médicinale.
2. Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F., Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. * Novel phosphonated bicyclic frameworks from Diels–Alder reaction as chelating agents of di- and trivalent metal cations. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 5140-5144.
3. Villemin, E.; Marchand-Brynaert, J. * Cycloaddition / Aromatization Sequence for the synthesis of 2,3-Disubstituted Benzenephosphonates. *Synthesis* **2012**, 44, 1923-1927.
4. Villemin, E.; Herent, M.-F.; Marchand-Brynaert, J., Functionalized phosphonated half-cage molecules as ligands for metal complexes. *Eur. J. Org. Chem*, **2012**, 31, 6165-6178.
5. Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J., Europium (III) coordination complex with a novel phosphonated ligand. *J. Mol Struct. (accepté)*.

Articles soumis à la publication

6. Villemin, E.; Robeyns, K.; Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J., Polycyclic phosphonic acid derivatives obtained by the [4+2]

XI.4 Publications des résultats de cette thèse

La plupart des résultats présentés dans ce manuscrit ont été décrits sous formes d'articles ou soumis pour la publication.

Articles publiés

1. Monbaliu, J.-C., Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J. * Hetero Diels-Alder (HDA) reactions of 1-phosphono-1,3-butadienes with azo and nitrosodienophiles: an entry towards versatile heterocyclic synthons for aminophosphonic compounds. *Target in Heterocyclic System (THS), Reviews and Accounts on Heterocyclic Chemistry*, **2010**, volume 14, p 49-78, éditeurs O.A. Attanasi, D. Spinelli, Société Italienne de Chimie, Division de Chimie Médicinale.
2. Villemin, E.; Elias, B.; Robiette, R.; Robeyns, K.; Herent, M.-F., Habib-Jiwan, J.-L.; Marchand-Brynaert, J. * Novel phosphonated bicyclic frameworks from Diels–Alder reaction as chelating agents of di- and trivalent metal cations. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 5140-5144.
3. Villemin, E.; Marchand-Brynaert, J. * Cycloaddition / Aromatization Sequence for the synthesis of 2,3-Disubstituted Benzenephosphonates. *Synthesis* **2012**, 44, 1923-1927.
4. Villemin, E.; Herent, M.-F.; Marchand-Brynaert, J., Functionalized phosphonated half-cage molecules as ligands for metal complexes. *Eur. J. Org. Chem*, **2012**, 31, 6165-6178.
5. Villemin, E.; Elias, B.; Marchand-Brynaert, J., Europium (III) coordination complex with a novel phosphonated ligand. *J. Mol Struct. (accepté)*.

Articles soumis à la publication

6. Villemin, E.; Robeyns, K.; Robiette, R.; Marchand-Brynaert, J., Polycyclic phosphonic acid derivatives obtained by the [4+2]

cycloaddition strategy using phosphonodienes. *Tetrahedron* (accepté avec corrections)

7. Villemain, E.; Elias, B.; Devillers, M. ; Marchand-Brynaert, J. *, A novel pyrene and phosphonate-containing fluorescence probe as guest molecule in a host polymer matrix. *Molecules* (soumis en novembre 2012)

Article en préparation

Villemain, E.; Marchand-Brynaert, J. *, *Heterocycles*

Supporting Information

Les supporting informations des différentes publications contenues dans ce manuscrit peuvent être obtenus auprès des auteurs du groupe de recherche du Professeur J. Marchand-Brynaert.

Supporting Information
Les supporting informations des différentes publications contenues dans ce manuscrit peuvent être obtenus auprès des auteurs du groupe de recherche du Professeur J. Marchand-Brynaert.

Article en préparation

Villemain, E.; Marchand-Brynaert, J. *, *Heterocycles*

7. Villemain, E.; Elias, B.; Devillers, M. ; Marchand-Brynaert, J. *, A novel pyrene and phosphonate-containing fluorescence probe as guest molecule in a host polymer matrix. *Molecules* (soumis en novembre 2012)
- cycloaddition strategy using phosphonodienes. *Tetrahedron* (accepté avec corrections)